

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.042

## IL-12 与疾病相关性研究进展\*

王 丹, 楚 曼 综述, 权志博<sup>△</sup> 审校

(陕西中医药大学医学技术学院, 西安 712046)

关键词: 白细胞介素-12; 结核病; 骨肉瘤; 食管癌; 乳腺癌

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)01-0132-04

白细胞介素-12(IL-12)是 IL-12 细胞因子家族最早发现的成员,主要来源于树突状细胞(DC)、巨噬细胞(MΦ)及 B 淋巴细胞,是一种能够针对病原微生物产生免疫反应的炎性因子<sup>[1]</sup>,连接早期的非特异性先天性免疫与后期抗原特异性的适应性免疫,参与机体感染、肿瘤、自身免疫性疾病的免疫调节<sup>[2]</sup>。IL-12 调节辅助性 T 淋巴细胞(Th)1 的发育、增殖及 Th1/Th2 细胞平衡,诱导 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)产生  $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ ),IFN- $\gamma$  介导促炎并激活 T-bet 发挥作用。本文就 IL-12 的结构特点、组织来源、生物学功能以及与感染和肿瘤性疾病的关系进行综述。

## 1 IL-12 来源与分子结构

**1.1 IL-12 来源** IL-12 主要来源于具有抗原递呈能力的 B 淋巴细胞、MΦ、DC 等。刺激 IL-12 分泌的途径可以分为非 T 细胞依赖性和 T 细胞依赖性两条,其中非 T 细胞依赖性途径由各种微生物直接作用于抗原提呈细胞,刺激 IL-12 分泌;T 细胞依赖性途径通过激活的 T 细胞与抗原提呈细胞的相互作用诱导 IL-12 的产生<sup>[3]</sup>。IL-12 表达水平增加可能是以下因素导致:病原微生物及其产物促使非 T 细胞依赖性途径产生 IL-12;细胞因子的相互作用导致,如 IFN- $\gamma$ 、IL-13、IL-10 均诱导 IL-12 产生细胞因子,其中 IL-12 与 IFN- $\gamma$  的分泌具有相互刺激作用,IL-12 刺激 IFN- $\gamma$  分泌,同时 IFN- $\gamma$  的大量分泌又对 IL-12 分泌具有促进作用<sup>[3]</sup>,而 IL-10 刺激单核细胞分泌 IL-12 的强度与其剂量呈线性关系<sup>[4]</sup>。

**1.2 IL-12 及其受体分子结构** IL-12 是一种异二聚体蛋白,由  $\alpha$ (IL-12p35)和  $\beta$ (IL-12p40)两个亚基组成,相对分子质量分别为 35 000 和 40 000。IL-12p35 亚基与 IL-6 和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)有相似性,而 IL-12p40 亚基与 IL-6 受体相关,IL-12 的种属特异性由 IL-12p35 亚基决定,IL-12 的信号调节由 IL-12p40 参与。每个亚基由单独染色体上独立调节的基因编码产生,亚基通过共价键连接<sup>[5]</sup>。最近研究

发现,IL-12 $\alpha$  亚基在不同类型的细胞中存在低水平表达,但  $\beta$  亚基仅在可以产生 IL-12p70 的细胞内分泌,包括活化的 DC、MΦ、单核细胞和嗜中性粒细胞,只有细胞内同时共表达 IL-12p35、IL-12p40 和 IL-12p70 才能形成有活性的 IL-12<sup>[6]</sup>。

IL-12 受体(IL-12R)主要在活化的 NK 细胞和 T 细胞上发现,在 DC 和 B 细胞上也有表达,T 细胞受体激活 T 细胞可以上调 IL-12 受体亚基的表达,尤其是 IL-12R $\beta_2$ <sup>[6]</sup>。IL-12R 是由两个亚基组成的异二聚体,相对分子质量分别为  $100 \times 10^3$  和  $130 \times 10^3$ ,称其为 IL-12R $\beta_1$  和 IL-12R $\beta_2$ 。IL-12R 是一种跨膜蛋白,如鼠 IL-12R $\beta_1$  由 738 个氨基酸组成,其跨膜结构域由氨基酸残基 566~591 组成,细胞内结构域由氨基酸残基 592~738 组成<sup>[7]</sup>。IL-12R 的每个亚基都有其独特的生物活性,IL-12R $\beta_1$  的主要作用是配体结合, $\beta_2$  亚基的作用是转化从 IL-12 接收的信号,IL-12 与 IL-12R 之间的作用是由  $\beta_1$  与 IL-12p40 的连接和  $\beta_2$  结合 IL-12p35 完成的, $\beta_2$  亚基通过转化从 IL-12 接收的信号、调节亚基的表达来确定对 T 细胞的反应性<sup>[6]</sup>。当 IL-12 和 IL-12R 所有亚基都表达充分时,IL-12 和 IL-12R 之间的亲和力最高<sup>[8]</sup>。

## 2 IL-12 信号转导及生物学功能

**2.1 IL-12 信号转导** IL-12(p35/p40)信号转导主要通过其受体 IL-12R(IL-12R $\beta_1$ /IL-12R $\beta_2$ ),酪氨酸激酶-2(TYK2)/Janus 激酶 2(JAK2)和信号转导和转录激活因子 4(STAT4)。IL-12R $\beta_1$  与 TYK2 结合,其胞质末端缺失细胞内结构域中的 3 个酪氨酸,未发现 IL-12R $\beta_1$  对 IL-12 诱导的细胞内信号传导有作用,所以被认为是配体结合受体。IL-12R $\beta_2$  细胞内结构域中发现 STAT4 分子的磷酸酪氨酸结合位点,信号通过 IL-12R $\beta_2$  内的酪氨酸残基介导,因此  $\beta_2$  亚基的作用是转化从 IL-12 接收的信号,IL-12R $\beta_2$  中与 JAK-2 结合的 3 个酪氨酸被认为是 STAT4 的最佳结合位

\* 基金项目:陕西省医学检验技术专业综合改革试点基金资助项目(2013-15-59)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:quanzhibo@163.com。

点,有助于信号转导过程,IL-12R $\beta_1$  亚基缺乏细胞内结构域中的酪氨酸残基可防止  $\beta_1$  亚基在信号转导过程中的作用<sup>[6]</sup>。JAK-STAT 信号通路的激活是通过 IL-12R 诱导进行的,IL-12R $\beta_2$  的下游信号分子主要是 STAT4,信号激活相关的 JAK 可导致连接的 STAT 分子磷酸化,在 STAT 分子的磷酸化过程之后,将发生 DNA 结合、核移动等作用<sup>[6]</sup>。IL-12 虽与 STAT1、STAT3、STAT4、STAT5a 和 STAT5b 也相关,但 STAT4 在 IL-12 信号通路中作用最重要<sup>[6]</sup>。细胞因子信号抑制物 3 被募集到人 IL-12R $\beta_2$  与位置 800 处的磷酸化酪氨酸相互作用,从而抑制 IL-12 诱导的 STAT4 活化。

**2.2 IL-12 生物学功能** 细胞因子作为在不同细胞之间信息转导的主要作用者,协调各种促炎和抗炎细胞群的平衡,充当生长因子或启动分化和成熟。IL-12 作为重要的免疫调节因子,是一种具有多种功能的细胞因子,其主要靶细胞是 T 淋巴细胞和 NK 细胞。IL-12 通过与其受体结合发挥广泛的生物学活性,可以增强细胞毒性 T 细胞等细胞的细胞毒作用,诱导 NK 细胞和 T 淋巴细胞增殖活化,促进 Th1 细胞的生成和细胞免疫应答,抑制 Th2 细胞的生成,刺激多种细胞因子的分泌尤其是 IFN- $\gamma$ ,通过间接作用抗肿瘤血管生成。在 M $\Phi$  和 NK 细胞中 IL-12 的作用具有几个方面的影响:M $\Phi$  被激活的 IFN- $\gamma$  产生一氧化氮合酶,随后释放活性氮,这导致了吞噬功能和局部炎症反应的增强;另一方面,IL-12 促进幼稚 T 细胞的发育,对 Th1 细胞和 Th2 细胞分化产生影响,同时 IL-12 支持 Th1 细胞增殖和分化,诱导 Th0 向 Th1 细胞分化;通过诱导表达 IFN- $\gamma$  从而介导 NK 细胞的细胞毒作用;通过促进如 IL-2、TNF- $\alpha$  等 Th1 型细胞因子的产生,对 IL-4、IL-5、IL-10 等 Th2 型细胞因子的产生起到抑制作用,通过抑制 IL-4 的发育来拮抗 Th2 细胞的免疫作用。

### 3 IL-12 与疾病的相关性

**3.1 IL-12 与结核病的相关性** 结核病(TB)是由结核分枝杆菌(MTB)引起的,主要经过飞沫传播的一种慢性传染病,肺结核(PTB)是最常见的类型。有研究将 42 例活动性 PTB 患者作为 PTB 组,将 42 例同时期健康体检者作为对照组进行试验,通过对 PTB 组和对照组血清中 IL-12 水平检测,检测结果显示 PTB 组患者血清中 IL-12 的水平明显低于对照组;同时该研究对活动性 TB 患者抗结核治疗前及治疗后 3 个月 IL-12 的表达水平进行比较,结果显示 IL-12 的表达水平在抗结核治疗 3 个月后较治疗前明显升高<sup>[9]</sup>。当机体感染 MTB 以后刺激机体发生特异性免疫反应,CD4<sup>+</sup> T 细胞中 Th1、Th2 细胞的协调平衡以及细胞因子在抗结核中发挥重要作用。分泌 IFN- $\gamma$

的 Th1 细胞对 M $\Phi$  抗 MTB 的感染有增强作用,诱导溶酶体酶等炎症介质和氧自由基、一氧化氮的合成,从而控制 MTB 感染。Th2 细胞型细胞因子主要辅助 B 细胞激活、增殖,调节体液免疫,Th1、Th2 细胞的作用是互相拮抗的。有研究证实 IL-12 参与介导 MTB 耐受性的免疫反应,促使 Th0 细胞向 Th1 细胞的方向分化,是 Th1 细胞免疫应答的决定因素<sup>[10]</sup>,同时 IL-12 可以抑制 IL-4、IL-6 等 Th2 型细胞因子的产生。通过 STAT4 传导信号的 IL-12 作为诱导驱动 Th1 细胞生成的细胞因子,是滤泡辅助 T 细胞(Tfh)表型的早期诱导物<sup>[11]</sup>,IL-12 促使幼稚 CD4<sup>+</sup> T 细胞产生人类 Tfh 样细胞,诱导 Th1 细胞的生成,IL-12 上调 MTB 特异性 IL-21 表达,特别是上调共表达 IL-21<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 细胞的比例,引发 IL-21 表达的显著增加。IL-21 通过活化的胸腺液细胞上调免疫球蛋白的分泌,在 B 淋巴细胞增殖,在 Ig 产生和类别转换中起关键作用。IL-12 通过其促进滤泡 Tfh 和 Th1 细胞的特征,从而上调 TB 感染局部的 MTB 特异性 IL-21<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 细胞水平,在 MTB 感染的局部免疫应答中起重要作用<sup>[12]</sup>。机体感染 MTB 时 IL-12 水平降低,可能由于 IL-12 由 P35 和 P40 两个亚基构成,P35 的来源广泛,P40 只能在 M $\Phi$  等少数细胞合成,感染 MTB 时机体 M $\Phi$  免疫功能低下,P40 的生成减少,所以导致 IL-12 分泌减少,从而影响 Th1 细胞的生成分化,导致 Th1/Th2 细胞的表达失衡,同时对 MTB 特异性 IL-21 的表达以及共表达 IL-21<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T 细胞的频数产生影响,导致疾病的进一步发展和恶化。

**3.2 IL-12 与骨肉瘤的相关性** 骨肉瘤是常见的恶性原发性骨肿瘤,来源于原始间充质细胞,一般常发于青少年和 50 岁以上的中老年人<sup>[13]</sup>,恶性程度高,易复发,治疗困难。有试验将病理诊断为骨肉瘤的 160 例患者与健康体检者 250 例进行对照,检测了研究对象血清中 IL-12 的表达水平,结果显示骨肉瘤患者组血清中 IL-12 水平低于健康对照组;将患者血清中 IL-12 水平与患者基本情况和肿瘤大小、组织分型进行统计学分析,结果显示血清中 IL-12 水平与上述因素均无关系;将处于肿瘤发病 III~IV 期的患者与 I~II 期患者血清中的 IL-12 水平进行比较,发现前者明显低于后者;研究者同时发现肿瘤是否转移也与 IL-12 的表达水平明显相关,合并远处转移与未发生远处转移者相比 IL-12 水平明显较低<sup>[14]</sup>。IL-12 是促进 Th1 细胞分泌的主要的因子之一,对 Th1/Th2 细胞平衡及机体细胞免疫和体液免疫的调节至关重要;对 NK 细胞具有激活及增强其细胞毒作用的效果;对 M $\Phi$  具有诱导和促成成熟作用,M $\Phi$  对癌细胞的杀灭能力也会被 IL-12 显著提高。有研究表明,IL-12 在机体抗肿

瘤免疫中发挥重要的作用,可以影响肿瘤的发生、侵袭、转移及预后<sup>[15]</sup>,IL-12 对肿瘤的抑制作用包括原发性和继发性肿瘤<sup>[16]</sup>。有资料显示单核细胞表达 T 细胞免疫球蛋白和黏蛋白结构域 3(Tim3)时受到 toll 样受体刺激后会引引起 IL-12 低表达,而且 Tim3 使对半乳糖凝集素 9(Gal9)调节敏感,从而进一步降低 IL-12<sup>[17]</sup>。在骨肉瘤中,已经证明 Tim3 由肿瘤细胞和 T 细胞表达,并且与 T 淋巴细胞和 IFN- $\gamma$  的表达水平呈负相关<sup>[18]</sup>。Tim3/Gal9 通路在骨肉瘤中的具体作用机制尚不清楚,但已有研究证实机体 Tim3/Gal9 信号通过自体 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞对 IL-12 的产生进行调控,产生 IL-12 的单核细胞与单核细胞上的 Tim3 表达水平呈反比<sup>[19]</sup>。有资料显示 IL-12 对血管内皮细胞产生没有直接的抑制作用,而是间接通过对 IFN- $\gamma$  分泌的促进而增强干扰素诱导蛋白-10 的释放,对 TGF- $\beta$  产生抑制,从而抑制血管生长因子的分泌、抑制肿瘤诱导的血管形成<sup>[20]</sup>。IL-12 的低水平表达使机体对肿瘤血管生成的间接抑制作用减弱,促使肿瘤的转移,同时骨肉瘤发生 IL-12 的表达水平降低可能由于 Tim3 和 Gal9 在骨肉瘤患者中的上调, Tim3 信号传导增加导致。IL-12 在骨肉瘤患者血清中水平降低导致其诱导 Th1 细胞生成、促进 Th1 型细胞因子分泌、抑制 Th2 细胞生成的作用减弱,导致机体内 Th1/Th2 细胞及细胞因子失衡,机体的细胞免疫和体液免疫受到影响。

**3.3 IL-12 与食管癌的相关性** 我国是食管癌的高发地区,病因多,发病机制复杂。有研究将收集的 51 例食管癌患者作为试验组,同时选取 40 例健康体检者作为对照组,检测所有研究对象血清中 IL-12 的表达水平,发现 IL-12 在食管癌患者血清中的表达水平明显高于健康体检者;将 IL-12 表达水平与食管癌患者中 IL-16、IL-17 比较显示,IL-12 的表达水平明显高于 IL-16 和 IL-17<sup>[21]</sup>。推测 IL-12 在食管癌发生过程分泌增多,可以通过促进 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-2 合成,诱导 Th 细胞由 Th0 向 Th1 分化,有利于特异性免疫应答的发生,间接发挥抗感染、抗肿瘤作用。亦有研究通过对 156 例局部晚期或转移的食管腺癌患者予化疗后行癌肿切除,并检测患者 IL-12 水平,试验表明化疗前 IL-12 的水平与化疗时黏膜炎的发生有显著相关,化疗前高 IL-12 水平与化疗时Ⅲ~Ⅳ级黏膜炎有关。在具有严重黏膜炎的患者中,IL-12 最初平均值为 7 877.4 pg/mL,IL-12 水平低于 5 500.0 pg/mL 的患者 98% 在化疗期间不会抱怨有任何黏膜炎相关症状,而 IL-12 水平高于 5 500 pg/mL 的患者更频繁地因为黏膜炎而中断化疗<sup>[22]</sup>,因此术前或化疗检测 IL-12 水平可以预测食管癌的治疗效果。

**3.4 IL-12 与乳腺癌的相关性** 在世界范围内,乳腺

癌是女性最常见的浸润性癌症,每 8 名妇女中就有 1 名发生乳腺癌的风险<sup>[23]</sup>。细胞因子是调节先天免疫和适应性免疫的关键分子,具有介导抗肿瘤活性。有资料显示 IL-12 可以诱导 DC、T 淋巴细胞、单核巨噬细胞产生 IFN- $\gamma$  等抗肿瘤细胞因子<sup>[24]</sup>,同时也可通过抑制肿瘤血管的生成,导致肿瘤细胞缺氧和营养物质的供应<sup>[25]</sup>。有研究应用不同的细胞因子对乳腺癌移植瘤模型进行试验,发现在研究中筛选出对肿瘤生长具有抑制作用的细胞因子,其中 IL-12 作用最有效;注射 IL-12 的小鼠 IFN- $\gamma$ 、IFN- $\alpha$ 、IL-10 水平均明显升高,特别是 IFN- $\gamma$  明显增多达到 15 倍,而且持续整个检测期间,而注射 IL-5 和 IL-6 的小鼠则无明显变化;将 CD8<sup>+</sup> 细胞从肿瘤组织中分离,并确认 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-10 的表达谱,结果表明增加 IFN- $\gamma$  的表达与 IL-12 的血清水平相关;实验结果显示乳腺癌细胞诱导血管内皮细胞免疫增强因子 IL-12 分泌减少,乳腺癌细胞诱导血管内皮细胞抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞活化,以上结果都说明在肿瘤微环境中 IL-12 引起 CD8<sup>+</sup> 细胞产生 IFN- $\gamma$ ,并且可导致肿瘤细胞凋亡<sup>[26]</sup>。有研究证明 IL-12 可能通过激活乳腺癌细胞自噬,并促进自噬标志蛋白自噬微管相关蛋白轻链 3 的表达<sup>[27]</sup>。

综上所述,IL-12 对机体的免疫应答至关重要,对 T 细胞亚群的分化及功能产生重要影响,不但影响 Th1/Th2 的平衡,还与多种疾病的发生、发展有关。因此,进一步研究 IL-12 在各种疾病中的作用机制,对 IL-12 用于疾病的诊断、治疗以及预后判断具有重要的临床意义。

## 参考文献

- [1] ZHENG H, BAN Y, WEI F, et al. Regulation of Interleukin-12 Production in Antigen-Presenting Cells [J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 941: 117-138.
- [2] CHOWDHURY F Z, RAMOS H J, DAVIS L S, et al. IL-12 selectively programs effector pathways that are stably expressed in human CD8<sup>+</sup> effector memory T cells in vivo [J]. Blood, 2011, 118(14): 3890-3900.
- [3] 李晓东. 食管癌患者手术前后外周血 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞及 IL-12 测定的临床意义 [D]. 芜湖: 皖南医学院, 2014: 47-48.
- [4] LIU M, BORDIN A, LIU T, et al. Gene expression of innate Th1-, Th2-, and Th17-type cytokines during early life of neonatal foals in response to *Rhodococcus equi* [J]. Cytokine, 2011, 56(2): 356-364.
- [5] LASEK W, ZAGOZDZON R, JAKOBISIAK M. Interleukin 12: still a promising candidate for tumor immunotherapy? [J]. Cancer Immunol Immunother, 2014, 63(5): 419-435.
- [6] BEHZADI P, BEHZADI E, RANJBAR R. IL-12 Family Cytokines; General Characteristic Microorganisms, Receptors, and Signalling Pathways [J]. Acta Microbiol Im-

- munol Hung, 2016, 63(1): 1-25.
- [7] FLOSS D M, KLÖCKER T, SCHRÖDER J, et al. Defining the functional binding sites of interleukin 12 receptor  $\beta 1$  and interleukin 23 receptor to Janus kinases[J]. Mol Biol Cell, 2016, 27(14): 2301-2316.
- [8] HAMZA T, BARNETT J B, LI B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications[J]. Int J Mol Sci, 2010, 11(3): 789-806.
- [9] 薛冰, 徐笛, 张峰波, 等. 血清 IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-23, IL-4 对肺结核免疫的作用研究[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(3): 341-344.
- [10] ROBINSON R T. IL-12R $\beta 1$ : the cytokine receptor that we used to know[J]. Cytokine, 2015, 71(2): 348-359.
- [11] ETO D, LAO C, DITORO D, et al. IL-21 and IL-6 are critical for different aspects of B cell immunity and redundantly induce optimal follicular helper CD4 T cell(Tfh) differentiation[J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17739.
- [12] LI L, JIANG Y, LAO S, et al. Mycobacterium tuberculosis-Specific IL-21<sup>+</sup> IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T Cells Are Regulated by IL-12[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147356.
- [13] HUNG G Y, YEN H J, YEN C C, et al. Improvement in High-Grade osteosarcoma survival: results from 202 patients treated at a single institution in Taiwan[J]. Medicine(Baltimore), 2016, 95(15): e3420.
- [14] 陆璐, 廖品琥, 谢克恭, 等. 骨肉瘤患者细胞侵袭相关 IL-6、IL-12 血清水平检测的临床意义[J]. 中国医学创新, 2016, 13(20): 1-4.
- [15] LUO M, LIANG X, LUO S T, et al. Folate-modified lipoplexes delivering the interleukin-12 gene for targeting colon cancer immunogen therapy[J]. Biomed Nanotechnol, 2015, 11(11): 2011-2023.
- [16] JONES L L, CHATURVEDI V, UYTENHOVE C A, et al. Distinct subunit pairing criteria within the heterodimeric IL-12 cytokine family[J]. Mol Immunol, 2012, 51(2): 234-244.
- [17] LI X, CHEN Y, LIU X, et al. Tim3/Gal9 interactions between T cells and monocytes result in an immunosuppressive feedback loop that inhibits Th1 responses in osteosarcoma patients[J]. Int Immunopharmacol, 2017, 44: 153-159.
- [18] LIU H, ZHI L, DUAN N, et al. Abnormal expression of Tim-3 antigen on peripheral blood T cells is associated with progressive disease in osteosarcoma patients[J]. FEBS Open Bio, 2016, 6(8): 807-815.
- [19] ZHANG Y, MA C J, WANG J M, et al. Tim-3 regulates proand anti-inflammatory cytokine expression in human CD14<sup>+</sup> monocytes[J]. Leukoc Biol, 2012, 91(2): 189-196.
- [20] YIN X, YAN X, YANG Q, et al. Antitumor mechanism of recombinant murine interleukin-12 vaccine [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2010, 25(3): 263-268.
- [21] 彭丽娟, 常晋霞, 胡为民, 等. IL-12, IL-16 和 IL-17 在食管癌患者血清中表达水平及意义[J]. 中华全科医学, 2017, 15(1): 27-29.
- [22] SCHAUER M C, HOLZMANN B, PEIPER M, et al. Interleukin-10 and -12 predict chemotherapy associated toxicity in esophageal adenocarcinoma[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(11): 1849-1854.
- [23] GOLUBNITSCHAJA O, DEBALD M, YEGHIAZARYAN K, et al. Breast cancer epidemic in the early twenty-first century: evaluation of risk factors, cumulative questionnaires and recommendations for preventive measures[J]. Tumour Biol, 2016, 37(10): 12941-12957.
- [24] ENGEL M A, NEURATH M F. Anticancer properties of the IL-12 family--focus on colorectal cancer[J]. Curr Med Chem, 2010, 17(29): 3303-3308.
- [25] CIOMBER A, SMAGUR A, MITRUS I, et al. Antitumor effects of recombinant antivascular protein ABRaA-VEGF121 combined with IL-12 gene therapy[J]. Arch Immunol Ther Exp(Warsz), 2014, 62(2): 161-168.
- [26] YANG S X, WEI W S, OUYAN Q W, et al. Interleukin-12 activated CD8(+) T cells induces apoptosis in breast cancer cells and reduces tumor growth[J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1466-1471.
- [27] 林艳. IL-12 通过 Akt 通路诱导乳腺癌细胞自噬[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015: 25-27.

(收稿日期: 2017-07-03 修回日期: 2017-09-10)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 01. 043

## D-二聚体与卵巢癌的诊断、治疗及预后关系的研究进展

伍紫娟 综述, 吴剑锋<sup>△</sup> 审校

(南京医科大学附属南京第一医院检验科 210006)

关键词: D-二聚体; 卵巢癌; 静脉血栓栓塞

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)01-0135-04

卵巢癌是女性多发的恶性肿瘤, 其发病率在所有

女性恶性肿瘤中位列第三, 但由于其发病隐匿, 病死

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wu19841234@126.com。