

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.16.045

吸烟与癌症相关性的研究进展*

左晶晶 陈 晨 曾曼丽 李 曼 胡章威 陶泽璋[△]

(武汉大学人民医院耳鼻喉 - 头颈外科 湖北 武汉 430060)

摘要:研究肿瘤的易感性对理解认识肿瘤发生发展及诊断治疗都有重要意义,遗传危险因素与环境危险因素的相互作用决定了人体部分器官癌症的易感性。研究表明吸烟与肿瘤的发生发展密切相关。本文综述了基因多态性和吸烟协同促癌作用和机制,吸烟通过激活自噬等信号通路促进癌症发生、侵袭和转移及与癌症预后相关性的研究进展。

关键词:基因多态性;吸烟;肿瘤;尼古丁;自噬

中图分类号:R730.231; R163.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)16-3180-04

Advances of Studies on the Occurrence, Development and Prognosis of Tumors Correlative with Gene-polymorphisms and Cigarette Smoking*

ZUO Jing-jing, CHEN Chen, ZENG Man-li, LI Man, HU Zhang-wei, TAO Ze-zhang[△]

(1 Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430060, China)

ABSTRACT: In this paper, the synergistic effect of individual gene polymorphism and cigarette smoking, and the process of tumorigenesis promoted by smoking through activated autophagy pathway and signaling pathway are briefly introduced. This paper analyzes the mechanism of increased tumorigenesis, invasion and metastasis relative to cigarette smoking concurrently, and recognizes cigarette smoking as a factor that can be used to judge the prognosis of cancer. Exploring the susceptibility of tumor is significant to understand tumorigenesis, development, diagnosis and treatment of tumors. The susceptibility of human organs to cancers is determined by the interaction between genetic risk factors and environmental risk factors, which include cigarette smoking, alcohol consumption and carcinogen exposure. Cigarette smoking can increase the failure rate of treatment and decrease the survival rate in cancer patients. The aim of this article is to review the progress of studies on the occurrence, development and prognosis of tumors correlative with gene-polymorphisms and cigarette smoking systematically.

Key words: Gene-polymorphisms; Smoking; Neoplasms; Nicotine; Autophagy

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 R163.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)16-3180-04

前言

恶性肿瘤是由多基因和环境因素相互作用引起、严重危害人体健康的疾病,吸烟、过度饮酒和暴露于特殊环境是引起癌变的关键环境因素。香烟烟雾中的 70 多种成分被确定为致癌物,这些物质与 DNA 相互作用,形成 DNA 加合物,引起细胞中遗传物质发生改变。DNA 损伤是多环芳香族化合物(PAHs)和吸烟发挥致癌作用最重要的起始事件,多态性改变的 DNA 修复能力与烟草致癌物诱导的遗传毒性发挥协同效应。吸烟既是引起癌症的危险因素,又降低了头颈部癌、肺癌等烟草相关性癌症患者的生存率,吸烟影响癌症治疗的效果、降低患者的生活质量。然而并非所有暴露于香烟烟雾等关键环境因素的人群都发生了癌症,肿瘤的发生还与个体自身的遗传易感性有关,研究与肿瘤形成相关的遗传易感性,有助于全面揭示肿瘤发生的原因。

1 吸烟与基因多态性的协同促癌作用

1.1 吸烟改变基因启动子的活性

研究表明烟草烟雾暴露、特别是长期烟雾暴露与增加的乳腺癌危险性相关^[1]。晚期乳腺癌与 $\alpha 9$ -nAChRsmRNA 高表达水平有关,提示 $\alpha 9$ -nAChRs 参与乳腺肿瘤发生,抑制 $\alpha 9$ -尼古丁乙酰胆碱受体 ($\alpha 9$ -nAChRs) 可使尼古丁诱导的细胞增殖率下降,尼古丁通过与 $\alpha 9$ -nAChRs 相互作用促进肿瘤中细胞增殖、侵袭和血管发生^[2]。 $\alpha 9$ -nAChRs 特异拮抗剂可阻断尼古丁诱导的癌细胞增殖,有望成为癌症治疗的潜在靶点。被动吸烟与 CHR9A9 的 G 等位基因 rs7329797 的单核苷酸多态性倍增的相互作用促使乳腺恶性肿瘤的发生^[3],被动吸烟和 CHR9A9 基因的 rs73229797 单核苷酸多态性与乳腺癌危险性的相关性具有倍增的协同效应。CHR9A9rs7329797 单核苷酸多态性经过尼古丁处理后,改变 CHR9A9 基因启动子的活性,但该实验结

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81372880);教育部博士点基金(博导)项目(20110141110062);湖北省自然科学基金项目(2012FFA045)

作者简介:左晶晶(1983-),博士研究生,医师,主要研究方向:鼻科学、头颈肿瘤基础研究,

E-mail: otolaryngologyzjj@whu.edu.cn, 电话: 15072986195

[△] 通讯作者:陶泽璋(1954-),医学博士,博士生导师,教授,主要研究方向:鼻科学、头颈肿瘤基础及临床研究, E-mail:taozezhang@163.com

(收稿日期:2016-10-11 接受日期:2016-10-26)

论需要在其他种族人群中加以验证。

1.2 吸烟调节药物代谢酶的多态性

遗传与环境危险因素的相互作用决定了头颈部亚区癌症的易感性,头颈部亚区的结构及功能不同,癌症遗传易感性也不同^[4]。药物代谢酶(DMEs)例如细胞色素 P450(CYPs)、谷胱甘肽-S-转移酶 1(GSTM1)的多态性与头颈部亚区癌症的相关性具有种族差异。CYPs、GSTM1 在头颈部亚区的不同表达和 DMEs 多态性引起的 CYPs、GSTM1 活性增强或丧失,产生头颈部亚区不同的癌症易感性^[5]。DMEs 的遗传变异和吸烟或烟雾暴露的相互作用增加喉癌发生的风险性^[6]。DMEs 的多态基因型与有吸烟、饮酒史的咽部、口腔癌病例的强相关性,提示基因-环境相互作用可能解释口腔、咽喉癌遗传易感性的差异。头颈部鳞状细胞癌发生进展时的基因改变,在头颈部不同区域的分布不同^[9]。具有野生型 CYPs 喉组织中致癌性中间产物的形成致使具有不同 CYP1A1、CYP1B1、CYP2E1 基因型的吸烟喉癌患者的风险性成倍增加。与吸烟引起咽部及口腔癌相比,吸烟是引起喉癌更强的危险因素,然而吸烟与咽部及口腔癌的剂量反应效应强于吸烟与喉癌的剂量反应效应。

1.3 吸烟加重染色体的损伤

多态性改变的 DNA 修复能力与烟草致癌切酶 (APE1)是 DNA 损伤剂除去无嘌呤/无嘧啶碱基位点的中心酶^[7]。在高度暴露于多环芳香烃、拥有 APEX1 148Glu 变体的男性工人中染色体损伤水平明显增加^[8]。拥有 APEX1 148Glu 变体的人群可能对含有多环芳香烃的香烟烟雾很敏感,增加了发生肺癌的危险性。APEX1 148Glu 等位基因与男性吸烟者、特别是大量吸烟男性患者的肺癌危险性有相关性^[9],可能的机制是 APEX1 148Glu 协同 PAHs 加重染色体的损伤,APEX1 148Glu 变体与 PAHs 暴露增加了 DNA 损伤的水平^[10]。揭示基因-环境相互作用在香烟诱导肺癌中的效应,有助于制订鉴别和保护高度肺癌易感个体的策略。

烟草烟雾中 1,3-丁二烯(1,3-butadiene, BD)具有更高的癌症风险指数^[11]。CYP2E1、CYP2A6 活化 BD 形成的 3,4-环氧-1-丁烯(EB),能够被环氧化物水解酶清除,环氧化物水解酶是大鼠中主要的环氧化物解毒途径,在人类中极可能发挥重要作用。BD 代谢基因的功能性遗传性变型例如 EH, CYP2A6, CYP2E1 和 GSTT1,在不同种族中的分布不同^[12]。GSTT1 基因缺失型与 BD 暴露诱导的染色体损伤的频率有关^[13],接受相同时间的吸烟暴露后,与白人比较,夏威夷人吸烟者具有较高形成肺癌的危险性,而日本裔美国人吸烟者具有较低形成肺癌的危险性。较低的 CYP2A6 基因活性与吸烟者较低的尼古丁和致癌物摄取量有关。

检测尿液样本中 1,3-丁二烯暴露的生物标志物:1-羟甲基-2-苯硫酚尿酸(MHBMA)和 3,4-二羟基苯硫酚尿酸(DHBMA)的水平,显示白人尿液中 MHBMA 数值最高及在日本裔美国人尿液中 MHBMA 数值最低,这些差异只出现在 GSTT1 基因缺失型的个体中。吸烟后白人与日本裔美国人相比暴露在更大剂量的 BD 中,或白人更高效地将 BD 代谢为 MHBMA。GSTT1 基因缺失型携带者的种族差异是由于细胞色素 P450 CYP2E1 酶活力的不同。

2 吸烟调节细胞自噬、信号通路

2.1 吸烟激活自噬

烟雾的致癌作用部分与自噬相关,吸烟暴露通过激活自噬途径,引起小鼠卵巢的重量明显减轻和原始的、正在生长的卵泡数量明显减少,最终导致卵泡丧失^[14]。大部分的肺癌可归因于香烟滥用,不吸烟者发生的肺癌归因于环境烟雾暴露,肺上皮细胞暴露于香烟烟雾提取物后,可迅速地发生自噬,香烟烟雾提取物引起外部细胞凋亡的作用,部分取决于包括 beclin 1 的自噬相关蛋白。

大量吸烟与 Beclin 1 的表达具有相关性,肺鳞状细胞癌与吸烟的相关性强于肺腺癌与吸烟的相关性^[15]。男性肺癌人群中 Beclin 1 的表达明显高于女性肺癌人群中 Beclin 1 的表达^[16],肺鳞癌 Beclin 1 的表达明显高于肺腺癌 Beclin 1 的表达,Beclin 1 的表达在非小细胞肺癌两种癌细胞中发挥不同的作用。

2.2 吸烟调节 Notch 信号通路

肺癌组织中 Notch1 和 Notch3 信号通路异常促进肺癌的发生^[17,18]。吸烟患者的肺腺癌标本中 Notch3 蛋白表达的阳性率和染色强度,强于不吸烟肺腺癌患者蛋白表达的阳性率和染色强度。A549 细胞经香烟提取物处理后 Notch3 蛋白的表达呈现出时间及剂量依赖性,Notch1 蛋白的表达没有显著变化。该研究提示吸烟能诱导肺腺癌中 Notch3 蛋白的表达上调,可能为肺腺癌的治疗提供一个新的靶点^[19],与从 COPD 患者和身体健康的吸烟者得到的结果不同,吸烟可能通过 Notch3 信号通路的异常促进肺癌的发生^[20]。

3 吸烟增加癌症发生的风险

3.1 吸烟与乳腺癌

吸烟具有抗雌激素的效应,该效应可能掩蔽或减弱吸烟潜在的致癌作用^[21]。前瞻性队列研究发现主动吸烟和乳腺癌危险性呈正相关^[22],患者在第一次足月妊娠前吸烟与妊娠后吸烟比较,具有较高的发生乳腺癌危险性。目前仍然吸烟者比曾经吸烟者具有更高的患乳腺癌的危险性,在吸烟时间超过 40 年的女性中可见高度相关性^[23]。以前吸烟和当前还在吸烟与乳腺癌危险性有关,然而纳入的研究发现吸烟持续时间或吸烟的强度很少有或没有剂量-反应关系^[23]。

3.2 吸烟与结直肠癌

吸烟、致癌物-DNA 加合物、烟雾暴露与癌症危险性有密切相关性^[24]。吸烟、饮酒及肥胖等环境因素与散发性的结直肠癌(CRC)患者的遗传物质相互作用,可能调节结直肠癌的危险性^[25]。有吸烟史的男性 Lynch 综合征(遗传性非息肉病性结直肠癌)患者,发生异时性 CRC 的累积危险度显著高于从不吸烟者。长期吸烟是促进男性 Lynch 综合征患者 CRC 发生进展的高危险因素。具有 CIN3 级,吸烟是女性直肠癌发生的高危因素,吸烟可明显增加直肠鳞癌、而不是直肠腺癌发生的危险性^[26]。

3.3 吸烟与食管癌

吸烟人群比不吸烟者更多地发生 p53 突变,大量吸烟与食管鳞癌患者中 p53 突变呈正相关^[27],吸烟频率和持续时间增加了 p53 基因突变的风险性,p53 基因突变可作为大量吸烟引起食管鳞癌突变负荷的一个标志物,大多数患者具有多个风险因

素,很难确定某个特定突变类型与某个特定的风险因素的关系,需要开展多变量的研究以评价每个因素对食管癌发生的作用。

利用木炭或木柴烹饪和吸烟,都增加了食管鳞癌发生的可能性,HIV 感染和室内香烟烟雾暴露是赞比亚食管鳞癌发生的危险因素^[28],吸烟与食管鳞癌高度相关。在第一次癌症诊断前吸烟,增加了癌症幸存者罹患第二次恶性肿瘤的危险性^[29]。

4 吸烟促进肿瘤的侵袭和转移

4.1 吸烟增加细胞能动性、上皮间质转变

暴露于香烟烟雾的乳腺肿瘤细胞中能动性 and 上皮间质转变有增加^[30],香烟提取物(CSE)抑制了内皮细胞血小板活化因子(PAF)乙酰水解酶(PAF-AH)的活性,引起 PAF 蓄积^[31]。CSE 暴露增加了内皮细胞 PAF 的生成,增强了肿瘤细胞向内皮的黏附力^[32],潜在的治疗靶点包括内皮细胞 iPLA2 β 和肿瘤细胞 PAF 受体。香烟烟雾暴露抑制了 PAF-AH 的活性,引起乳腺癌细胞 PAF 蓄积及黏附力增加。香烟烟雾介导的癌转移机制与三阴性转移性乳腺癌显著相关。

4.2 吸烟诱导分泌干细胞因子

非小细胞肺癌中尼古丁以依赖 β 抑制蛋白 1 的方式调节基因的表达^[33],尼古丁通过诱导干细胞因子的分泌,促进肺癌的生长和转移,E2F1 转录因子在转录水平能够诱导干细胞因子的表达,靶向活化 E2F1 转录因子的信号级联反应可能是治疗非小细胞肺癌的有效方式。

4.3 吸烟调节 IL-1 β 生成

白细胞介素 1 β (IL-1 β)前体表达增加与小鼠口腔鳞癌模型细胞恶性转化具有相关性^[34]。IL-1 β 前体在人口腔鳞癌中的表达上调与吸烟、进食槟榔咀嚼物有关。尼古丁的衍生物亚硝酸酮(NNK)和槟榔碱以依赖性炎症体的方式刺激 IL-1 β 的分泌。烟草、槟榔咀嚼物相关的致癌物诱导 IL-1 β 生成,IL-1 β 通过引起发育异常的口腔角质细胞增殖、刺激致癌的细胞因子、增加口腔鳞癌的侵袭力,参与早期和晚期口腔癌症的发生。炎症体和 NF- κ B 信号等通路参与 NNK 和槟榔碱刺激 IL-1 β 的分泌^[35]。

5 吸烟与癌症的预后

5.1 吸烟与肺癌的预后

p53 或 p21 的表达与吸烟史是判断肺癌进展和预后状况的生物标志物^[36],吸烟史与肺癌密切相关,但不能作为一个独立评价因素。以吸烟年包量测定的吸烟量与晚期肺癌生存期具有相关性。年龄因素限制老龄晚期肺癌患者接受化学治疗,吸烟是晚期肺癌患者的一个重要独立的预后因素^[37]。

5.2 吸烟与膀胱癌的预后

在许多病理条件下血红素氧化酶 1(HO-1)的表达与吸烟具有相关性,HO-1 的表达与吸烟强度呈正相关性^[38]。吸烟上调 HO-1 的表达,HO-1 的表达与膀胱癌的恶性生物学行为有关^[38],在恶性条件下吸烟强度与 DNA 损伤反应、过氧化氢的生成等发病机理呈线性相关性,吸烟强度决定膀胱癌患者中 HO-1 的病理学意义和预后价值。

6 小结与展望

遗传危险因素与环境危险因素的相互作用决定了人体部

分器官如乳腺、肺、头颈部癌症的易感性。基因多态性和吸烟协同促进肿瘤的发生发展,吸烟可激活自噬途径、信号通路,增加癌症发生的危险性,并与肿瘤的侵袭和转移密切相关,可作为判断癌症预后的重要因素。戒烟、禁烟是有效预防烟草相关癌症的重要措施。

全基因组关联研究已成为肿瘤易感性研究的重要手段,对于发现的众多遗传易感位点,虽然已有一些进行了功能分析,但其中大多数位点的生物学功能仍不清楚,尚待后续的深入研究。同时需要思考如何将研究成果应用到高危人群的筛查、预警和诊治实践中。特异性靶向肿瘤中过表达的 nAChRs 亚型的拮抗剂可能会为今后肿瘤的治疗提供一种新的途径。

参考文献(References)

- [1] Johnson K C, Miller AB, Collishaw NE, et al. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009)[J]. Tob Control, 2011, 20(1): 21-26
- [2] Chikova, A. Bernard HU, Shchepotin IB, et al. New associations of the genetic polymorphisms in nicotinic receptor genes with the risk of lung cancer[J]. Life Sci, 2012, 91(21-22): 1103-1108
- [3] Hsieh Y C, Lee CH, Tu SH, et al. CHR9A9 polymorphisms and smoking exposure synergize to increase the risk of breast cancer in Taiwan[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(11): 2520-2522
- [4] Khelifi R, Rebai A, Hamza-Chaffai A. Polymorphisms in human DNA repair genes and head and neck squamous cell carcinoma[J]. J Genet, 2012, 91(3): 375-384
- [5] Lourenco, G J Silva EF, Rinck-Junior JA, et al. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms, tobacco and alcohol status and risk of head and neck squamous cell carcinoma [J]. Tumour Biol, 2011, 32(6): 1209-1215
- [6] Maurya S S, Katiyar T, Dhawan A, et al. Gene-environment interactions in determining differences in genetic susceptibility to cancer in subsites of the head and neck [J]. Environmental and Molecular Mutagenesis, 2015, 56(3): 313-321
- [7] Kuang D, Zhang W, Deng Q, et al. Dose-response relationships of polycyclic aromatic hydrocarbons exposure and oxidative damage to DNA and lipid in coke oven workers [J]. Environ Sci Technol, 2013, 47(13): 7446-7456
- [8] Li X, Wei J, Xu P, et al. The interaction of APEX1 variant with polycyclic aromatic hydrocarbons on increasing chromosome damage and lung cancer risk among male Chinese [J]. Molecular Carcinogenesis, 2015, 54(S1): 103-111
- [9] Ji YN, Zhan P, Wang J, et al. APE1 Asp148Glu gene polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis [J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(7): 4537-4543
- [10] Wei W, He XF, Qin JB, et al. Association between the OGG1 Ser326Cys and APEX1 Asp148Glu polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(12): 11249-11262
- [11] Swenberg J A, Bordeerat NK, Boysen G, et al. 1,3-Butadiene: Biomarkers and application to risk assessment[J]. Chem Biol Interact, 2011, 192(1-2): 150-154
- [12] Benowitz N L, Dains KM, Dempsey D, et al. Racial differences in the relationship between number of cigarettes smoked and nicotine and

- carcinogen exposure[J]. *Nicotine Tob Res*, 2011, 13(9): 772-783
- [13] Park S L, Kotapati S, Wilkens LR, et al. 1,3-Butadiene Exposure and Metabolism among Japanese American, Native Hawaiian, and White Smokers [J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2014, 23(11): 2240-2249
- [14] Gannon A M, M R Stampfli, W G Foster. Cigarette smoke exposure leads to follicle loss via an alternative ovarian cell death pathway in a mouse model[J]. *Toxicol Sci*, 2012, 125(1): 274-284
- [15] Karpathiou G, Sivridis E, Koukourakis M, et al. Autophagy and Bcl-2 /BNIP3 death regulatory pathway in non-small cell lung carcinomas [J]. *APMIS*, 2013, 121(7): 592-604
- [16] Lv ZQ, Han JJ, Liu YQ, et al. Expression of beclin 1 in non-small cell lung cancer: an immunohistochemical study[J]. *Clin Respir J*, 2015, 9 (3): 359-365
- [17] Wael H, Yoshida R, Kudoh S, et al. Notch1 signaling controls cell proliferation, apoptosis and differentiation in lung carcinoma[J]. *Lung Cancer*, 2014, 85(2): 131-140
- [18] Zhou M, Jin WY, Fan ZW, et al. Analysis of the expression of the Notch3 receptor protein in adult lung cancer [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5 (2): 499-504
- [19] Cheng Z, Tan Q, Tan W, et al. Cigarette smoke induces the expression of Notch3, not Notch1, protein in lung adenocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(2): 641-646
- [20] Galluzzo P, M Bocchetta. Notch signaling in lung cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2011, 11(4): 533-540
- [21] Rosenberg L, Boggs DA, Bethea TN, et al. A prospective study of smoking and breast cancer risk among African-American women[J]. *Cancer Causes Control*, 2013, 24(12): 2207-2215
- [22] Catsburg C, A B Miller, T E Rohan. Active cigarette smoking and risk of breast cancer[J]. *International Journal of Cancer*, 2015, 136(9): 2204-2209
- [23] Gaudet M M, Gapstur SM, Sun J, et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(8): 515-525
- [24] van Duijnhoven, F J Botma A, Winkels R, et al. Do lifestyle factors influence colorectal cancer risk in Lynch syndrome? [J]. *Fam Cancer*, 2013, 12(2): 285-293
- [25] Tanakaya K, Furukawa Y, Nakamura Y, et al. Relationship between smoking and multiple colorectal cancers in patients with Japanese Lynch syndrome: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum [J]. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2015, 45(3): 307-310
- [26] Coffey K, Beral V, Green J, et al. Lifestyle and reproductive risk factors associated with anal cancer in women aged over 50 years[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(9): 1568-1574
- [27] Wu X C, Zheng YF, Tang M, et al. Association Between Smoking and p53 Mutation in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma: A Meta-analysis[J]. *Clinical Oncology*, 2015, 27(6): 337-344
- [28] Kayamba, V Bateman AC, Asombang AW, et al. HIV infection and domestic smoke exposure, but not human papillomavirus, are risk factors for esophageal squamous cell carcinoma in Zambia: a case-control study[J]. *Cancer Medicine*, 2015, 4(4): 588-595
- [29] Fagan P, Moolchan ET, Pokhrel P, et al. Biomarkers of tobacco smoke exposure in racial/ethnic groups at high risk for lung cancer[J]. *Am J Public Health*, 2015, 105(6): 1237-1245
- [30] Chaffer C L, R A Weinberg. A perspective on cancer cell metastasis [J]. *Science*, 2011, 331(6024): 1559-1564
- [31] Sharma J, Young DM, Marentette JO, et al. Lung endothelial cell platelet-activating factor production and inflammatory cell adherence are increased in response to cigarette smoke component exposure[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 302(1): 47-55
- [32] Kispert S E, J O Marentette, J McHowat. Enhanced breast cancer cell adherence to the lung endothelium via PAF acetylhydrolase inhibition: a potential mechanism for enhanced metastasis in smokers [J]. *AJP: Cell Physiology*, 2014, 307(10): 951-956
- [33] Perumal D, Pillai S, Nguyen J, et al. Nicotinic acetylcholine receptors induce c-Kit ligand/Stem Cell Factor and promote stemness in an ARRB1/ beta-arrestin-1 dependent manner in NSCLC[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(21): 10486-10502
- [34] Lee CH, Chang JS, Syu SH, et al. IL-1 β Promotes Malignant Transformation and Tumor Aggressiveness in Oral Cancer[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2015, 230(4): 875-884
- [35] Chen L C, Wang LJ, Tsang NM, et al. Tumour inflammasome-derived IL-1 β recruits neutrophils and improves local recurrence-free survival in EBV-induced nasopharyngeal carcinoma [J]. *EMBO Mol Med*, 2012, 4(12): 1276-1293
- [36] Xie D, Lan L, Huang K, et al. Association of p53/p21 expression and cigarette smoking with tumor progression and poor prognosis in non-small cell lung cancer patients[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(6): 2517-2526
- [37] Hsu, C L, Chen JH, Chen KY, et al. Advanced non-small cell lung cancer in the elderly: The impact of age and comorbidities on treatment modalities and patient prognosis [J]. *Journal of Geriatric Oncology*, 2015, 6(1): 38-45
- [38] Miyata Y, Kanda S, Mitsunari K, et al. Heme oxygenase-1 expression is associated with tumor aggressiveness and outcomes in patients with bladder cancer: a correlation with smoking intensity[J]. *Translational Research*, 2014, 164(6): 468-476

(上接第 3067 页)

- [18] Chen Q, Tang J, Tan L, et al. Intracerebral Hematoma Contributes to Hydrocephalus After Intraventricular Hemorrhage via Aggravating Iron Accumulation[J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 2902-2908
- [19] Naff NJ. Intraventricular hemorrhage in adults[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 1999, 1(3): 173-178
- [20] Wang S, Liao C, Liang S, et al. Ultrasound findings of mild neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after different treatments [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 5085-5093
- [21] Ziai WC, Tuhim S, Lane K, et al. A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III study of Clot Lysis Evaluation of Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage (CLEAR III)[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(4): 536-542