

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.11.020

胆管癌组织白介素-6、环氧合酶-2和血管内皮生长因子的表达及临床意义*

徐寅¹ 司空银河¹ 王宁² 王浩³ 许琳^{4△}

(1 山东大学齐鲁医院青岛院区消化内科 山东 青岛 266000; 2 平度市人民医院消化内科 山东 青岛 266701;

3 山东大学齐鲁医院青岛院区心内科 山东 青岛 266000; 4 青岛大学附属医院市立医院消化内科 山东 青岛 266001)

摘要 目的:探讨胆管癌组织白介素-6(IL-6)、环氧合酶-2(COX-2)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达及临床意义。**方法:**将手术切除并经病理诊断确诊的胆管癌石蜡包埋标本 80 例纳入胆管癌组,另取癌旁正常胆管组织作为对照组,采用免疫组织化学 SP 法检测两组组织中 IL-6、COX-2、VEGF 的表达情况并做比较,分析胆管癌组织中 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达与临床病理特征关系,采用 Spearman 等级相关分析胆管癌组织中 VEGF、COX-2、IL-6 表达的相关性。**结果:**胆管癌组的 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达率均显著高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。胆管癌组织中 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达率与有无淋巴结转移、TNM 分期、分化程度有关($P<0.05$),而与性别、年龄、肿瘤直径无关($P>0.05$),其中有淋巴结转移、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期、低分化程度的胆管癌患者的 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达率高于无淋巴结转移、TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、中高分化程度的胆管癌患者($P<0.05$)。Spearman 等级相关分析显示,胆管癌组织中 VEGF 与 COX-2、IL-6 呈正相关($P<0.05$),COX-2 与 IL-6 也呈正相关($P<0.05$)。**结论:**胆管癌组织 IL-6、COX-2、VEGF 均呈现高表达,并与胆管癌的生长、转移密切相关,检测 IL-6、COX-2 和 VEGF 有助于判断胆管癌疾病进展。

关键词:胆管癌;白介素-6;血管内皮生长因子;环氧合酶-2;免疫组织化学

中图分类号:R735.8 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)11-2098-04

Expression and Clinical Significance of IL-6, COX-2 and VEGF in Cholangiocarcinoma*

XU Yin¹, SIKONG Yin-he¹, WANG Ning², WANG Hao³, XU Lin^{4△}

(1 Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao), Qingdao, Shandong, 266000, China;

2 Department of Gastroenterology, Pingdu People's Hospital, Qingdao, Shandong, 266701, China;

3 Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao), Qingdao, Shandong, 266000, China;

4 Department of Gastroenterology, The Affiliated Municipal Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266001, China)

ABSTRACT Objective: To explore the expression and clinical significance of interleukin-6 (IL-6), cyclooxygenase-2(COX-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in cholangiocarcinoma. **Methods:** 80 patients with paraffin-embedded specimens of cholangiocarcinoma surgically resected and pathologically diagnosed were selected as cholangiocarcinoma group, and the normal bile duct tissues adjacent to cancer as control group. The expressions of IL-6, COX-2 and VEGF in the two groups were detected by immunohistochemical SP method and compared. The positive expressions of VEGF, COX-2 and IL-6 in cholangiocarcinoma tissues were analyzed and compared with clinical data. Spearman grade correlation was used to analyze the correlation of expression of VEGF, COX-2 and IL-6 in cholangiocarcinoma. **Results:** The positive expression rates of VEGF, COX-2 and IL-6 in cholangiocarcinoma group were significantly higher than those in control group, and there was significant difference between the two groups ($P<0.05$). The positive expression rates of VEGF, COX-2 and IL-6 in cholangiocarcinoma tissues were correlated with lymph node metastasis, TNM stage and differentiation degree ($P<0.05$), but not with sex, age and tumor diameter ($P>0.05$). The positive expression rates of VEGF, COX-2 and IL-6 in cholangiocarcinoma tissues were correlated with lymph node metastasis, TNM stage and differentiation degree ($P<0.05$). Spearman grade correlation analysis showed that there was a positive correlation between the positive expression rate of VEGF and COX-2, IL-6 in cholangiocarcinoma ($P<0.05$), and the positive expression rate of COX-2 and IL-6 in cholangiocarcinoma ($P<0.05$). **Conclusion:** The IL-6, COX-2 and VEGF are highly express in cholangiocarcinoma tissues, which are closely related to the growth and metastasis of cholangiocarcinoma. Detection of IL-6, COX-2 and VEGF is helpful in judging the progress of cholangiocarcinoma.

Key words: Cholangiocarcinoma; Interleukin-6; Vascular endothelial growth factor; Cyclooxygenase-2; Immunohistochemical

Chinese Library Classification(CLC): R735.8 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)11-2098-04

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2015WS1129)

作者简介:徐寅(1986-),女,硕士,主治医师,研究方向:消化内科,胆管癌, E-mail: xuyin20190531@163.com

△ 通讯作者:许琳(1968-),女,博士,主任医师,研究方向:肠道微生态与肿瘤, E-mail: xulin1968@163.com

(收稿日期:2019-11-07 接受日期:2019-11-30)

前言

胆管癌是指源于肝外胆管包括肝门区至胆总管下端胆管的恶性肿瘤,近年来其发病率呈逐渐上升趋势^[1]。胆管癌恶性程度高,早期诊断率低,加之胆管癌所在部位解剖结构复杂,手术切除效果不佳,常规的放化疗治疗效果也不是很理想,致使胆管癌的预后较差^[2,3]。因此,寻找高效的预后分子标志物,对于提升胆管癌总体疗效、降低肿瘤致死率具有重要的临床意义。目前研究认为^[4],淋巴转移是肿瘤最常见的转移方式,也是导致胆管癌预后不良的重要原因。新生血管生长并进入肿瘤,为肿瘤提供必要的氧气,同时还可作为肿瘤转移途径^[5]。血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)在调控血管内皮增殖及迁移等过程中发挥重要作用^[6]。环氧合酶-2(Cyclooxygenase-2, COX-2)是与肿瘤发生、发展相关的重要分子,具有抑制细胞凋亡、促进血管形成、增强细胞活性的功能^[7]。既往亦有不少研究表明^[8,9],炎症因子白介素-6(Interleukin-6, IL-6)参与了胆管癌的发生、发展,对胆管癌的细胞增殖、恶性转化方面均有促进作用。鉴于此,本研究通过检测胆管癌组织IL-6、COX-2、VEGF的表达,并探讨其临床意义。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取于2017年1月~2018年12月在山东大学齐鲁医院青岛院区消化内科行手术切除并经病理诊断确诊的胆管癌石蜡包埋标本80例,纳入胆管癌组,手术切除标准参照《2016年欧洲肿瘤内科学会胆管癌诊断、治疗与随访临床实践指南》^[10],另取癌旁正常胆管组织作为对照组,纳入标准:(1)均经影像学及术后病理确诊;(2)临床资料完整;(3)术前未进行任何放、化疗以及免疫治疗;(4)患者及家属对研究知情同意且签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他肿瘤疾病史者;(2)向肝内生长的肝门部胆管癌患者;(3)重症化脓性胆管炎合并肝功能衰竭者。入选标本均为腺癌,男49例,女31例,年龄35~78岁,平均(63.76±5.38)岁;淋巴结转移48例,无淋巴结转移32例;肿瘤直径<5 cm 43例,≥5 cm 37例;TNM分期:I~II期46例,III~IV期34例;分化程度:低分化26例,中高分化54例。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂

VEGF 鼠抗人多克隆抗体、COX-2 兔抗人多克隆抗体、IL-6 鼠抗人多克隆抗体(武汉三鹰生物技术有限公司),二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)显色剂盒(福建迈新生物有限公司),免疫组织化学超敏链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP)试剂盒(福建迈新生物有限公司)。

1.3 免疫组织化学 SP 法

标本以5%福尔马林固定,常规石蜡包埋,4 μm厚连续切片,采用免疫组织化学SP法检测各组IL-6、COX-2、VEGF的表达情况。具体如下:组织切片常规二甲苯脱蜡,梯度浓度乙醇脱水、蒸馏水化,枸橼酸盐缓冲液高火2 min 低火15 min 微波抗原修复,冷却至室温,蒸馏水、磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer saline, PBS)各冲洗2次,每次3 min,每张切片滴加第一抗体50 μL,4℃孵育过夜,PBS冲洗3 min,滴加50 μL生物素标记的第二抗体,室温孵育10 min,PBS冲洗3 min,DAB显色,苏木精复染,脱水,中性树胶封片,镜检采集数据。应用试剂盒提供的VEGF、COX-2、IL-6阳性切片为阳性对照,以PBS替代一抗为阴性对照。

1.4 结果判定标准^[11]

VEGF、COX-2、IL-6阳性均定位于细胞质,阳性细胞表现为胞质黄色或棕黄色着色,所有组织切片均由两位高年资病理医生采用双盲法阅片,随机选取5个高倍镜视野,综合细胞阳性百分率和染色强度进行结果判定。具体如下:染色评分:无染色(0分)、浅黄色(1分)、棕黄色(2分)、棕褐色(3分);细胞阳性率<5%为0分,5%~25%为1分,26%~50%为2分,>50%为3分。两项相加,3~6分为染色阳性,<3分为阴性。

1.5 统计学方法

采用SPSS20.0软件进行统计学分析,计数资料以[n(%)]表示,实施 χ^2 检验,应用Spearman等级相关分析相关性,检验标准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达情况比较

胆管癌组的VEGF、COX-2、IL-6阳性表达率均显著高于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),详细数据见表1。

表1 各组 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达情况比较[n(%)]

Table 1 Comparison of positive expression of VEGF, COX-2 and IL-6 in each group[n(%)]

Groups	n	VEGF	COX-2	IL-6
Control group	80	28(35.00)	17(21.25)	9(11.25)
Cholangiocarcinoma group	80	62(77.50)	59(73.75)	50(62.50)
χ^2	-	29.359	44.211	45.135
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 胆管癌组织中 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达与临床病理特征关系

胆管癌组织中 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达率与有无淋巴结转移、TNM 分期、分化程度有关($P<0.05$),而与性别、年

龄、肿瘤直径无关($P>0.05$),其中有淋巴结转移、TNM 分期III~IV期、低分化程度的胆管癌患者的 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达率高于无淋巴结转移、TNM 分期 I~II 期、中高分化程度的胆管癌患者($P<0.05$),详细数据见表2。

表 2 胆管癌组织中 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达与临床病理特征关系[n(%)]

Table 2 The relationship between the positive expression of VEGF, COX-2 and IL-6 and clinicopathological features in cholangiocarcinoma[n(%)]

Pathological features	n	VEGF positive	χ^2	P	COX-2 positive	χ^2	P	IL-6 positive	χ^2	P
Gender										
Male	49	37(75.51)	0.287	0.592	38(77.55)	0.944	0.331	31(63.26)	0.032	0.859
Female	31	25(80.65)			21(67.74)			19(61.29)		
Age										
<60 years	32	23(71.88)	0.968	0.325	22(68.75)	0.397	0.620	18(56.25)	3.125	0.077
≥ 60 years	48	39(81.25)			37(77.08)			32(66.67)		
Lymph node metastasis										
Yes	48	42(87.50)	6.882	0.009	40(83.33)	5.693	0.017	38(79.17)	14.222	0.000
No	32	20(62.50)			19(59.38)			12(37.50)		
Tumor diameter										
<5 cm	43	33(76.74)	0.030	0.861	32(74.42)	0.359	0.549	23(53.49)	2.046	0.101
≥ 5 cm	37	29(78.38)			27(72.97)			27(72.97)		
TNM stage										
I ~ II stage	46	32(69.57)	3.908	0.048	30(65.22)	4.070	0.044	24(52.17)	4.924	0.026
III ~ IV stage	34	30(88.24)			29(85.29)			26(76.47)		
Differentiation degree										
Poorly differentiated	26	24(92.31)	4.844	0.028	23(88.46)	4.306	0.038	21(80.77)	5.485	0.019
Moderately high differentiation	54	38(70.37)			36(66.67)			29(53.70)		

2.3 胆管癌组织中 VEGF、COX-2、IL-6 表达的相关性分析

Spearman 等级相关分析显示, 胆管癌组织中 VEGF 与 COX-2、IL-6 呈正相关($r=0.486, 0.559, P=0.006, 0.000$), COX-2 与 IL-6 也呈正相关($r=0.493, P=0.002$)。

3 讨论

胆管癌是一类严重威胁人类健康的消化道恶性肿瘤, 临床主要表现为黄疸、大便异常、肝脏损害等症状, 严重者甚至出现胆道感染、胆道出血等症状, 危及患者生命^[12,13]。既往有研究表明^[14], 胆管癌的发病率以每年 5% 的速度上升。胆管癌发病因素尚不明确, 可能与胆管结石、华支睾吸虫、胆管囊性扩张症、原发性硬化性胆管炎有关。目前临床针对胆管癌的主要治疗方法为早期行手术治疗处理, 术后配合放化疗治疗, 对于无法手术切除的胆管癌患者, 则实施胆道引流术, 控制胆道感染, 以延长患者生命^[15,16], 然而胆管癌病变位置解剖结构特殊, 致使手术效果一般, 且机体对放化疗不甚敏感, 发生转移的概率较高, 胆管癌患者预后极差, 严重影响患者生命安全和生活质量^[17,18]。因此, 寻找有效的生物学指标用于胆管癌的诊断、治疗及预后具有积极的临床意义。

环氧合酶是前列腺素合成的限速酶, 其分为两种亚型: 环氧合酶-1 (Cyclooxygenase-1, COX-1) 和 COX-2, 其中 COX-1 存在于多种组织中, 参与维持机体的正常生理功能, 而 COX-2 是一种诱导酶, 在正常组织中水平较低, 但当细胞接受炎症因子、VEGF 及各种促癌因子的刺激后便开始分泌合成^[19,20]。陈晨

等研究表明^[21], COX-2 不仅在肿瘤组织中存在高表达, 其还可能参与着肿瘤细胞的增殖、转移及分化。VEGF 是一种高度特异性的有丝分裂原, 可直接刺激新生血管形成, 同时 VEGF 也是一种血管通透性诱导因子, 可增加小静脉和微静脉的通透性^[22,23]。既往研究显示^[24], VEGF 在结直肠癌、乳腺癌、肺癌、胃癌等多种肿瘤组织中均存在过表达, 可见 VEGF 与肿瘤的发生发展存在一定关系。胆管癌的起因之一是长期的胆汁淤积以及慢性炎症所致的胆管上皮细胞损伤和 / 或修复性增生, 以往研究表明^[25], IL-6 在乳腺癌、食管癌等均存在过表达, 其还参与了胆管癌的形成和发展。

本研究结果显示, 胆管癌组的 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达率均显著高于对照组, 可见胆管癌组织中 IL-6、COX-2、VEGF 均呈现高表达, 提示其可能在胆管癌的发生、发展中起到重要作用。进一步分析发现, 有淋巴结转移、TNM 分期 III ~ IV 期、低分化程度的胆管癌患者其 VEGF、COX-2、IL-6 阳性表达率高于无淋巴结转移、TNM 分期 I ~ II 期、中高度分化者, 可见 VEGF、COX-2、IL-6 可能参与着胆管癌的侵袭和转移。同时, Spearman 等级相关分析显示, 胆管癌组织中 VEGF 与 COX-2、IL-6 呈正相关, COX-2 与 IL-6 也呈正相关, 提示 IL-6、COX-2、VEGF 可能通过相互影响, 共同促进胆管癌的发生、发展以及转移。分析其原因, VEGF 可促进内皮细胞分裂增殖, 促使内皮细胞迁移, 进而有利于血管生成、肿瘤细胞向邻近组织扩散^[26]。杨博等人研究报道^[27], COX-2 可促进 VEGF 表达, 从而促进肿瘤的淋巴结转移。姜海涛等人研究亦发现^[28],

COX-2 选择性抑制剂可抑制移植人裸鼠体内的前列腺 PC-3 细胞的生长,且此类抑制现象与 VEGF 表达下降息息相关,可见 COX-2 具有调节 VEGF 分泌并促进肿瘤血管生成的作用。IL-6 也同样可诱发 VEGF 的表达,促进肿瘤血管的生成^[29]。此外,IL-6 还可与 IL-6R 结合激活 IL-6 介导的信号通路,进而提高 COX-2 通路活性,增加前列腺素合成,继而促进 IL-6 合成^[30]。

综上所述,胆管癌组织 IL-6、COX-2、VEGF 均呈现高表达,上述指标可能在胆管癌的发生、发展以及转移中起着关键性作用,共同促进胆管癌疾病进展。

参考文献(References)

- [1] Yoon KC, Yu YD, Kang WH, et al. Prevalence and Clinical Significance of Biliary Intraepithelial Neoplasia (BillIN) in Cholangiocarcinoma[J]. *Am Surg*, 2019, 85(5): 511-517
- [2] Patel N, Benipal B. Incidence of Cholangiocarcinoma in the USA from 2001 to 2015: A US Cancer Statistics Analysis of 50 States [J]. *Cureus*, 2019, 11(1): e3962
- [3] Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments[J]. *Gut Liver*, 2017, 11(1): 13-26
- [4] Shi XD, Yu XH, Wu WR, et al. Dickkopf-1 expression is associated with tumorigenity and lymphatic metastasis in human hilar cholangiocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 70378-70387
- [5] Sheng Y, Wei J, Zhang Y, et al. Mutated EPHA2 is a target for combating lymphatic metastasis in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(10): 2440-2452
- [6] Peng H, Zhang Q, Li J, et al. Apatinib inhibits VEGF signaling and promotes apoptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 17220-17229
- [7] Chang CW, Yeh CN, Chung YH, et al. Synthesis and evaluation of ortho-[18F] fluorocetecoxib for COX-2 cholangiocarcinoma imaging[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12(5): 1467-1478
- [8] Shimura T, Shibata M, Gonda K, et al. Clinical Significance of Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and Interleukin-6 in Patients with Extrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *J Invest Surg*, 2017, 19(9): 1-8
- [9] Lv B, Ma L, Tang W, et al. FXR Acts as a Metastasis Suppressor in Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Inhibiting IL-6-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(1): 158-172
- [10] 房龙.《2016 年欧洲肿瘤内科学会胆管癌诊断、治疗与随访临床实践指南》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(2): 238-243
- [11] 徐云飞. FGF19-FGFR4, NGF-TrkA 信号通路在胆管癌进展及预后中作用及机制研究[D]. 山东大学, 2014
- [12] Labib PL, Goodchild G, Pereira SP. Molecular Pathogenesis of Cholangiocarcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 185
- [13] 魏志成, 刘荣, 王春喜, 等. 肝门部胆管癌根治术后口服胆汁患者的疗效观察[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(29): 5698-5700, 5715
- [14] Wu JS, Feng JL, Zhu RD, et al. Histopathological characteristics of needle core biopsy and surgical specimens from patients with solitary hepatocellular carcinoma or intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(5): 404-415
- [15] De Lu C, Huang J, Wu SD, et al. Total Hilar En Bloc Resection with Left Hemihepatectomy and Caudate Lobectomy: a Novel Approach for Treatment of Left-Sided Perihilar Cholangiocarcinoma (with Video)[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(11): 1906-1914
- [16] 刘辰, 姜小清. 肝门部胆管癌根治性切除的可能性评估[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(11): 1299-1303
- [17] Padthaisong S, Thanee M, Techasen A, et al. Nimotuzumab Inhibits Cholangiocarcinoma Cell Metastasis via Suppression of the Epithelial-Mesenchymal Transition Process[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(7): 3591-3597
- [18] Kim Y, Hata T, Tanizaki K, et al. A Case of Liver Metastasis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma That Achieved Clinical Complete Response after Gemcitabine and Cisplatin Combination Chemotherapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2019, 46(2): 360-362
- [19] Yeh CN, Chang CW, Chung YH, et al. Synthesis and characterization of boron fenbufen and its F-18 labeled homolog for boron neutron capture therapy of COX-2 overexpressed cholangiocarcinoma[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 107(9): 217-229
- [20] Liu R, Li X, Qiang X, et al. Taurocholate Induces Cyclooxygenase-2 Expression via the Sphingosine 1-phosphate Receptor 2 in a Human Cholangiocarcinoma Cell Line [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (52): 30988-31002
- [21] 陈晨, 杨熙雯, 罗良, 等. COX-2、Ki-67 在肝胆管结石并胆管癌组织中的表达及其与临床病理特征的相关性 [J]. *医学临床研究*, 2017, 34(9): 1729-1732
- [22] Shroff RT, Yarchoan M, O'Connor A, et al. The oral VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor pazopanib in combination with the MEK inhibitor trametinib in advanced cholangiocarcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(11): 1402-1407
- [23] 夏修良, 薛栋, 董雪. CUL4A、VEGF 及 N-cadherin 在胆管癌中的表达和临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(14): 2369-2373
- [24] 杨福全, 丛玉珠, 孙世旺, 等. AANAT 在胆管癌组织中的表达及其与 VEGF 关系的研究 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2015, 18(3): 173-177
- [25] Zhu H, Han C, Lu D, et al. miR-17-92 cluster promotes cholangiocarcinoma growth: evidence for PTEN as downstream target and IL-6/Stat3 as upstream activator [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(10): 2828-2839
- [26] Dobashi A, Imazu H, Tatsumi N, et al. Quantitative analysis of VEGF-C mRNA of extrahepatic cholangiocarcinoma with real-time PCR using samples obtained during endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(7): 848-855
- [27] 杨博, 马亦龙. COX-2 在胆管癌中的表达及其选择性抑制剂对胆管癌细胞生长的影响[J]. *浙江临床医学*, 2015, 17(3): 384-386
- [28] 姜海涛, 陈云杰, 胡爱荣. 二十二碳六烯酸和环氧合酶-2 抑制剂 NS-398 对胆管癌 QBC939 细胞凋亡的影响 [J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(6): 1171
- [29] Zhou QX, Jiang XM, Wang ZD, et al. Enhanced expression of suppressor of cytokine signaling 3 inhibits the IL-6-induced epithelial-to-mesenchymal transition and cholangiocarcinoma cell metastasis[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(4): 105
- [30] Yamada D, Rizvi S, Razumilava N, et al. IL-33 facilitates oncogene-induced cholangiocarcinoma in mice by an interleukin-6-sensitive mechanism[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1627-1642