

白介素-22在胃癌恶性转化中的作用

徐芳媛,朱叶,王坤,姜润秋,于莲珍*

(南京医科大学第一附属医院消化科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:观察处于胃癌恶性转化不同阶段的患者组织中白介素-22(interleukin-22,IL-22)、IL-22受体1(interleukin-22 receptor1,IL-22R1)和信号转导与转录激活因子3(signaling and transcriptional activation factor 3,STAT3)的表达,探讨IL-22在胃癌恶性转化过程中的作用。方法:收集慢性胃炎组织、癌前病变胃组织及胃癌组织各15例,用免疫组化和实时定量PCR(real-time PCR)的方法,测定3组中IL-22、IL-22R1及p-STAT3(S727)的分布及表达。结果:①IL-22主要分布在异形腺体上皮细胞和腺体间浸润的散在的淋巴细胞胞浆中,IL-22R1主要分布在异形腺体上皮细胞的胞浆中,p-STAT3则主要定位于异形腺体上皮细胞的胞核中;②胃癌前病变组及胃癌组中的IL-22、IL-22R1及p-STAT3蛋白的表达量都明显高于慢性胃炎对照组;同时,胃癌组中IL-22、IL-22R1及p-STAT3蛋白的表达量明显高于胃癌前病变组,差异均具有统计学意义($P < 0.001$);③胃癌前病变组及胃癌组中的IL-22和IL-22R1的mRNA表达量都明显高于慢性胃炎对照组;胃癌组中IL-22和IL-22R1的mRNA表达量明显高于胃癌前病变组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:胃癌前病变及胃癌组织中,IL-22不仅可由浸润的免疫细胞分泌,还可由异形腺体上皮细胞自分泌产生。胃癌的恶性转化过程中,IL-22可能起着促进作用,且其促进作用可能通过IL-22-IL-22R1-STAT3通路完成。

[关键词] 胃癌;癌前病变;恶性转化;白介素-22;白介素-22受体;信号转导与转录激活因子3

[中图分类号] R735.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)07-944-06

doi:10.7655/NYDXBNS20140717

The effect of interleukin-22 in malignant transformation of gastric cancer

Xu Fangyuan, Zhu Ye, Wang Kun, Jiang Runqiu, Yu Lianzhen*

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the expression of interleukin 22(IL-22), interleukin 22 receptor 1(IL-22R1) and signaling and transcriptional activation factor 3 (STAT3) in the different stages of malignant transformation of gastric cancer, and to illustrate the effect of IL-22 in the process. **Methods:** The tissues from patients with chronic gastritis (15 cases), gastric precancerous lesions(15 cases) and gastric carcinoma (15 cases) were collected and examined for IL-22,IL-22R1 and p-STAT3 expression by immunohistochemistry and real-time PCR. **Results:** Immunohistochemical analysis showed that IL-22 was mainly located in the cytoplasm of gastric epithelial cells and infiltrated immune cells. IL-22R1 was mainly expressed in the cytoplasm of gastric epithelial cells, while the location of p-STAT3 was mainly in the nucleus of gastric epithelial cells. The expression of IL-22, IL-22R1 and p-STAT3 in precancerous lesions and gastric carcinoma were significantly more than that in chronic gastritis. At the same time, IL-22, IL-22R1 and p-STAT3 were significantly increased in gastric carcinoma compared with precancerous lesions ($P < 0.001$). The expression of IL-22 and IL-22R1 mRNA were higher in precancerous lesions and gastric carcinoma than in chronic gastritis, and were higher in gastric carcinoma than in precancerous lesions($P < 0.05$). **Conclusion:** In the cells of precancerous lesions and gastric carcinoma,IL-22 can be secreted by infiltrated immune cells and can also be self-secreted by atypical glandular epithelium.

[Key words] gastric cancer;precancerous lesions;malignant transformation;IL-22; IL-22R;STAT3

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(07):944-949]

[基金项目] 江苏省卫生厅六大人才高峰项目(2011年)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:YLianzhen@126.com

胃癌是常见的消化道恶性肿瘤之一。在全球,胃癌造成的死亡数居癌症相关性死亡数的第2位^[1],在中国,其造成的死亡数居癌症相关性死亡数的第3

位^[2],严重威胁着人类的健康。尤其对中晚期胃癌患者而言,即使进行了有效的外科手术切除,5 年生存率仍较低。目前,人们认识到胃癌的演变存在恶性转化的过程,即由胃癌前病变或原位癌在多种促癌因素的长期作用下而形成的。针对胃癌典型的恶性转化过程,在胃癌的发病过程中早诊断、早治疗,阻断其恶性转化,对改善胃癌患者的预后可能起着关键性作用。

白介素-22(IL-22)是近年来发现的 IL-10 细胞因子家族中的一员,最初被称为 IL-10 相关的 T 细胞分化诱导因子(LI-TIF)^[3]。主要由固有淋巴细胞、Th17 细胞及 Th22 细胞等分泌。人们已经知道,IL-22 主要通过 IL-22 受体(IL-22R)完成其信号转导。IL-22R 属于二类细胞因子受体家族,由 2 个亚基构成,即特定组织受体 IL-22R1 及相对普遍存在的 IL-10R2^[4]。在 IL-22R 的 2 个亚基中,IL-22 主要与 IL-22R1 结合,与其他细胞因子的作用受体不同,IL-22R1 并不在免疫细胞中表达,而是主要分布在某些特定系统的组织器官中,如呼吸系统(支气管与肺组织)、消化系统(胃、小肠、结肠、肝脏及胰腺)、皮肤及肾脏等。因此,IL-22 作为转导介质,可在免疫细胞和非免疫细胞(上皮细胞为主)间传递信号^[5]。

研究已发现,IL-22 具有上调抗凋亡通路及促进细胞增殖的作用,因此,在一些急性炎症或组织损伤的情况下,IL-22 主要起保护作用^[19-20]。但是,在增殖及抗凋亡为促进因素的疾病中,IL-22 则起着促进疾病发展的作用,例如慢性炎症性疾病和肿瘤等^[6-7]。本研究前期发现,IL-22 在结肠癌的发展过程中起促进作用^[8]。Kobold 等^[9]的研究表明,IL-22 在肺癌组织中高表达,且 IL-22 可增加肺癌细胞株的耐药性。Zhuang 等^[10]发现 IL-22⁺CD4⁺的 T 细胞及 Th22 细胞是构成胃癌肿瘤微环境的重要成分,增加瘤内的 IL-22⁺CD4⁺T 细胞及 Th22 细胞可促进胃癌的发展且与胃癌患者的预后相关。然而,目前对于 IL-22 在胃癌发生发展中作用仍不明确,因此,本研究通过对慢性胃炎、胃癌前病变及胃癌组织中 IL-22 及相关通路分子的表达,初步探讨 IL-22 在胃癌恶性转化过程中的作用。

1 材料和方法

1.1 材料

兔抗人 IL-22 多抗(ab18499)、兔抗人 IL-22R1 多抗(ab5987)、兔抗人 p-STAT3 多抗(ab30647)(Abcam 公司,美国);HRP 标记的羊抗兔二抗

(A9917, Sigma 公司,美国);免疫组化试剂盒(Kit9719,福州迈新公司),Taq 酶、SYBR[®] Premix Ex Taq[™] kit(TaKaRa 公司,日本);TRIzol 试剂(Invitrogen 公司,美国);苏木素(河北博海生物工程开发有限公司)。引物均由上海英俊生物技术有限公司合成(表 1)。

表 1 引物碱基序列

Table 1 The nucleotide sequences of primers	
基因名称	引物序列(5'→3')
人 IL22	F: CGGAGTCAGTATGAGTGAGCG
	R: TGTGCTTAGCCTGTTGCTGA
人 IL22R1	F: TCTGCTCCAGCACGTGAAAT
	R: GTCCCTCTCTCCGTACGCTCT
人 GAPDH	F: GAAATCCCATCACCATCTTCCAGG
	R: GAGCCCCAGCCTTCTCCATG

1.2 方法

1.2.1 研究对象的纳入和排除标准

纳入 2012 年 2~10 月南京医科大学第一附属医院经病理证实的 15 例慢性胃炎(chronic gastritis, CG)患者,15 例胃癌前病变(precancerous lesion of gastric carcinoma, PLGC)患者及 15 例胃癌(gastric cancer, GC)患者。纳入标准:①年龄 18~65 岁,性别不限;②有明确的胃镜诊断及病理诊断;排除标准:①妊娠或哺乳期妇女;②过去 2 周出现急性疾病症状,如咳嗽、恶心呕吐、腹泻等;③伴有其他系统肿瘤。本研究获得南京医科大学第一附属医院道德伦理委员会批准,且取得所有患者的知情同意。

慢性胃炎患者通过活检取胃窦小弯及大弯侧胃黏膜组织各 2 块。胃癌前病变患者进行内镜黏膜下剥离术(ESD 术),取术后标本中间区域黏膜组织 4 块。胃癌患者通过外科手术取肿瘤组织。所取的组织放入 10%的福尔马林溶液常规固定,或-80℃保存待测。

1.2.2 免疫组化法检测 IL-22、IL-22R1 及 p-STAT3 (S727)的表达与分布

将留取的组织用 10%的福尔马林常规固定,然后统一石蜡包埋,切片;二甲苯脱蜡;梯度乙醇浸泡水化,双蒸水洗涤;3%双氧水处理 10 min 以上,以消除内源性过氧化物酶活性;抗原修复后,加入一抗(1:300),4℃孵育过夜,PBS 洗涤;加入生物素标记的羊抗兔二抗(1:500),37℃孵育 30 min,PBS 洗涤;加入免疫组化试剂盒中的三抗(链霉菌抗生素蛋白-过氧化物酶),PBS 洗涤;DAB 显色,苏木素复染,梯度酒精脱水干燥,中性塑胶封片,37℃恒温箱干燥过夜,显微镜下拍照;Image Pro-plus(V5.0)软件

分析每张切片中的5个视野,并将阳性表达转化为平均光密度值 (average integrated optical density, IOD)。

1.2.3 实时定量 PCR

剪取适量组织放入 EP 管中,加入 1 ml TRIzol 试剂,用匀浆器匀浆,室温下静置 15 min,加入 200 μ l 氯仿,振荡混匀,室温静置 5 min。4 $^{\circ}$ C 条件下 12 000 r/min 离心 10 min,取上清液至新的离心管中,加入与上清液等体积的异丙醇,混匀,室温下静置 10 min,4 $^{\circ}$ C 条件下 12 000 r/min 离心 10 min。弃上清,沉淀用 75% 的乙醇洗涤后,DEPC 水溶解,置于 -80 $^{\circ}$ C 保存。按照 TaKaRa 逆转录试剂盒反应体系及条件进行逆转录,将 mRNA 转录为 cDNA,采用 TaKaRa real-time PCR 试剂盒的反应体系和条件,用生成的 cDNA 为模板,进行实时定量 PCR 反应。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 分析软件(13.0),实验结果用平均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,3 组之间的均数比较采用 one-way ANOVA 分析,3 组之间性别比率的比较采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的临床资料及特征

本研究共收集了慢性非萎缩性胃炎 15 例,男 8 例,女 7 例,平均年龄 (55.2 ± 7.4) 岁;癌前病变 15 例,男 9 例,女 6 例,平均年龄 (55.9 ± 7.6) 岁;胃癌 15 例,男 10 例,女 5 例,平均年龄 (59.4 ± 8.7) 岁。各组性别和年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 胃癌前病变及胃癌组织中 IL-22、IL-22R1 及 p-STAT3 蛋白的表达与分布

免疫组化的结果显示,与慢性胃炎对照组相比,在胃癌前病变及胃癌组织中,IL-22、IL-22R1 及 p-STAT3 均有明显的表达。其中 IL-22 在胃癌前病变及胃癌组织异形腺体上皮细胞和腺体间散在浸润的淋巴细胞胞浆中呈阳性着色;IL-22R1 主要分布在胃癌前病变组织及胃癌组织的异形腺体上皮细胞胞浆中;p-STAT3(S727)则主要定位于胃癌前病变及胃癌组织中异形腺体上皮细胞的胞核中(图 1)。

2.3 IL-22、IL-22R1 及 p-STAT3 蛋白在胃癌前病变患者及胃癌患者组织中高表达

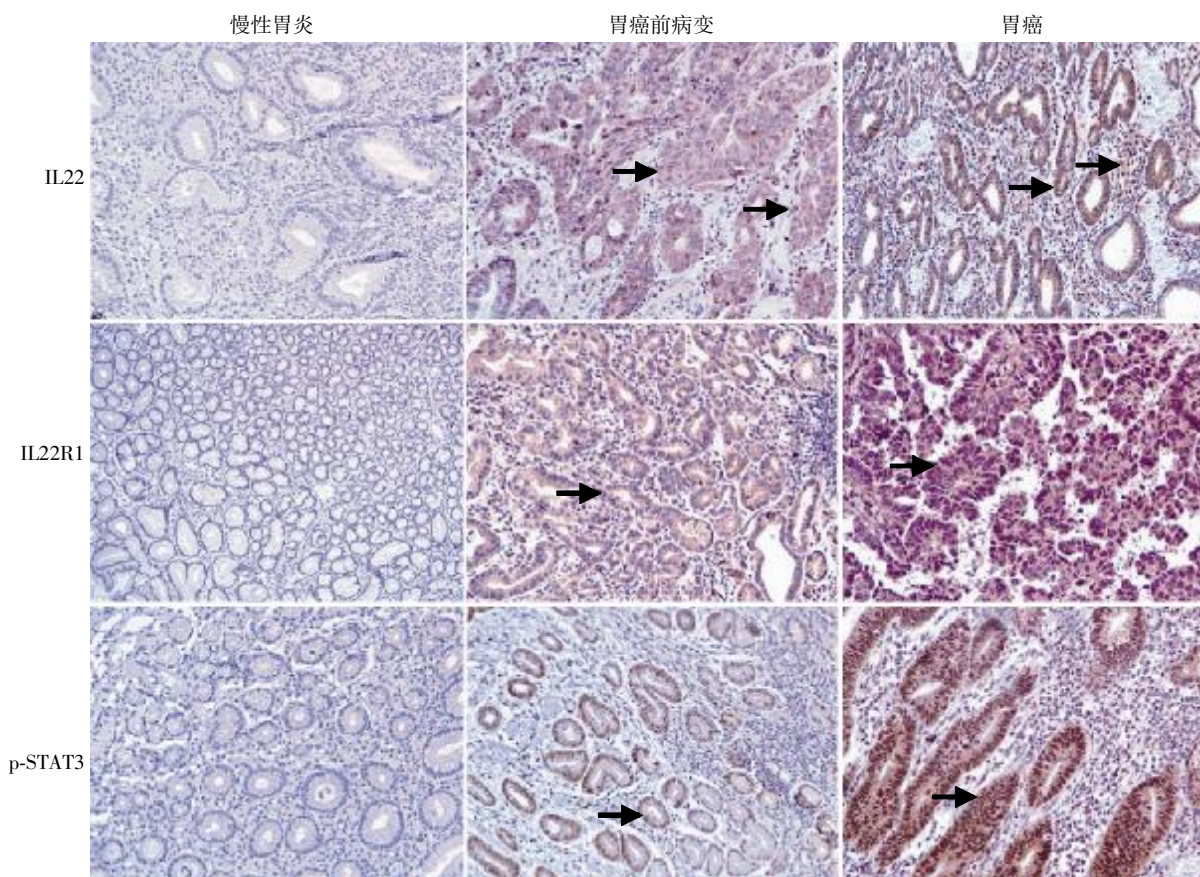


图 1 免疫组化分析 IL22、IL22R1、p-STAT3 在慢性胃炎、胃癌前病变及胃癌组织中的表达及分布(SP, $\times 200$)

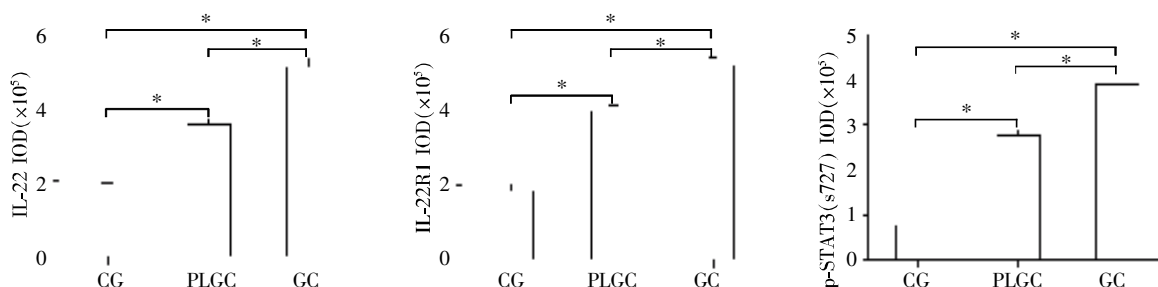
Figure 1 Expression of IL22, IL22R1, p-STAT3 in CG, PLGC and GC(SP, $\times 200$)

每张免疫组织化学切片取随机 5 个不同视野,通过 Image Pro-plus (V5.0) 软件分析其阳性染色的 IOD,阳性率越好,IOD 值也越高,后进行每个指标间 IOD 值的统计分析。结果显示,胃癌前病变组及胃癌组 IL-22、IL-22R1 及 p-STAT3 蛋白的表达量都明显高于慢性胃炎对照组,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。同时,胃癌组中 IL-22、IL-22R1 及 p-STAT3 蛋白的表达量都明显高于胃癌前病变组,差异具有统计学意义($P < 0.001$,图 2)。

2.4 IL-22 和 IL-22R1 的 mRNA 在胃癌前病变患者及胃癌患者组织中高表达

为研究 IL-22 及 IL-22R1 在胃癌前病变组及胃

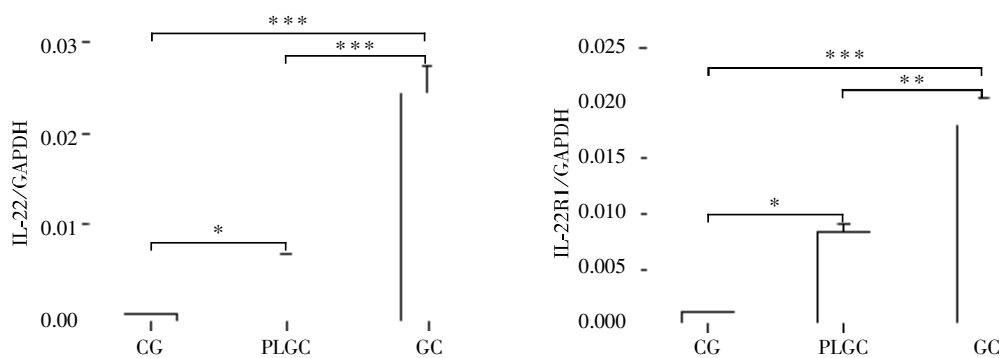
癌组中的表达,提取慢性胃炎组织(15 例)、胃癌前病变组织(15 例)及胃癌组织(15 例)的总 RNA,再转录为 cDNA,通过 real-time PCR 检测 IL-22 和 IL22R1 mRNA 的表达量。结果显示,胃癌前病变组及胃癌组中 IL-22 和 IL-22R1 的 mRNA 表达量都明显高于慢性胃炎对照组,差异具有统计学意义(胃癌前病变 vs 慢性胃炎, $P < 0.05$; 胃癌 vs 慢性胃炎, $P < 0.001$)。胃癌组中 IL-22 的 mRNA 表达量明显高于胃癌前病变组,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。胃癌组中 IL-22R1 的 mRNA 表达量同样明显高于胃癌前病变组,差异具有统计学意义($P < 0.01$,图 3)。



CG:慢性胃炎;PLGC:胃癌前病变;GC:胃癌。两组比较,* $P < 0.001$ ($n = 15$)。

图 2 IL-22、IL-22R1 及 p-STAT3 蛋白在慢性胃炎组、胃癌前病变组及胃癌组中的表达

Figure 2 Detection the IOD of IL-22, IL-22R1 and p-STAT3 in CG, PLGC and GC



CG:慢性胃炎;PLGC:胃癌前病变;GC:胃癌。* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ ($n = 15$)。

图 3 Real-time PCR 检测 IL-22、IL-22R1 mRNA 在慢性胃炎组、胃癌前病变组及胃癌组的表达量

Figure 3 Detection the mRNA of IL-22 and IL-22R1 in CG, PLGC and GC by real-time PCR

3 讨论

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一,在我国,其造成的死亡数居癌症相关性死亡数的第 3 位^[2]。对于中晚期胃癌患者而言,即使进行了有效的外科手术切除,患者的临床预后仍不佳,严重威胁着人们的生命与健康。胃癌的演变存在恶性转化的过程,是胃癌前病变及原位癌在多种促癌因素的长期

作用下形成的,该恶性转化的过程主要包括上皮基底细胞单纯性增生,癌前病变,最终演变成胃浸润癌。对胃癌的早期病变进行诊断与治疗,对改善胃癌患者的预后起着决定性作用。目前,越来越多的研究显示,IL-22 及其相关通路在多种疾病过程中起着重要的作用,而抑制该信号通路的则可能具有较大的临床应用价值^[5]。因此,本研究分为慢性胃炎组、癌前病变组及胃癌组,探讨胃癌转化过程中,IL-22 及

相关分子的变化,揭示 IL-22 可能在胃癌恶性转化中的作用。

IL-22 是新近发现的 IL-10 家族中的一员,主要由特殊的免疫细胞分泌,包括 Th22、Th1、Th17、NK22 及淋巴组织诱导的细胞等^[11]。Th17 细胞作为 IL-22 最主要的分泌细胞,可同时分泌 IL-22 及 IL-17A。当 TGF- β 与某些炎症刺激因子(IL-6、IL-21 或 IL-23)同时存在的时候,Th17 主要分泌 IL-17A,而当仅有 IL6 的刺激时,Th17 则主要分泌 IL-22。此外,增加 TGF- β 可使 IL-17A 的表达增多而 IL-22 的表达减少^[12]。Th22 细胞是主要分布在组织中的 CD4⁺T 细胞的一个子集,在 IL-6 与肿瘤坏死因子 α (TNF α)诱导下可分泌 IL-22^[13]。我们的免疫组织化学结果显示,在胃癌前病变组织及胃癌组织中,IL-22 在异形腺体上皮细胞和腺体间散在浸润的淋巴细胞胞浆中均有分布。该结果表明,在胃癌前病变及胃癌组织中,IL-22 不仅由浸润的免疫细胞分泌,同时可由异形腺体上皮细胞分泌(图 1)。因此,在胃癌的恶性转化过程中,存在着 IL-22 的自分泌过程。人们已经发现自分泌细胞因子的产生,影响着细胞生存、增殖及凋亡过程,并且与多种肿瘤的化疗耐药性相关。如甲状腺癌细胞自分泌产生的 IL-4 及 IL-10 导致 JAK/STAT 通路的持续性激活,从而增强了甲状腺癌细胞在化疗药物作用时的抗凋亡作用^[14]。Zhang 等^[15]的研究也发现非小细胞肺癌(NSCLC)的发展与其自分泌的 IL-22 有着密切的关系。

过去的研究中,人们已经认识到在不同组织不同疾病过程,IL-22 可能起着不同的作用。研究发现,在上皮细胞中,IL-22 可促进抗菌蛋白的表达(S100 蛋白、防御素等),从而增强宿主抗菌防御^[16]。同时 IL-22 是造成多种自身免疫性疾病的发病原因之一,例如银屑病^[17]、类风湿性关节炎^[18]等。在肿瘤的病因学研究中,IL-22 的作用仍尚未完全明确,值得进一步深入研究。目前,已有研究发现,IL-22 在结肠癌、肝癌、小细胞及非小细胞肺癌中的表达量增加^[8-9,19]。Eun 等^[20]发现,IL-22 中核苷酸 rs2227485 的多态性与乳头状甲状腺癌发生的风险密切相关。然而到目前为止,IL-22 是否在胃癌中表达及其在胃癌恶性转化中的作用仍不清晰。本研究结果证实,与慢性胃炎组织相比,胃癌前病变组织及胃癌组织中 IL-22 蛋白及 mRNA 的表达量均显著增加。并且,IL-22 蛋白及 mRNA 在胃癌组织的表达量比胃癌前病变组织更高。在慢性胃炎经胃癌前病变至胃癌的恶性转化过程中,IL-22 的表达量逐渐升高,提示 IL-22 可

能促进胃癌的恶性转化。

IL-22R 是一种异二聚体受体,由 IL-22R1 和 IL-10R2 两个亚基构成,其中 IL-22R1 是 IL-22 主要的配体结合单元,IL-22 通过与 IL-22R1 结合后作用于通路下游的相关蛋白,从而发挥生物学作用。本研究的免疫组织化学结果显示,IL-22R1 在胃癌前病变及胃癌组织的异形腺体上皮细胞胞浆中阳性表达,提示在胃癌前病变及胃癌中 IL-22 的作用靶点是异形腺体上皮细胞中的 IL-22R1 分子。同时,结果进一步显示,与 IL-22 的表达相似,与慢性胃炎对照组相比,胃癌前病变组及胃癌组中 IL-22R1 蛋白及 mRNA 的表达量均显著升高。而与胃癌前病变组比较,胃癌组 IL-22R1 蛋白及 mRNA 的表达也显著提高。因此,与 IL-22 的变化一致,在胃癌的恶性转化过程中,IL-22R1 的表达量也逐渐升高,提示 IL-22-IL-22R1 通路在胃癌的恶性转化过程中起着不可或缺的促进作用。

IL-22 与 IL-22R 复合物结合后,可诱导一系列下游的信号通路。最早关于 IL-22 通路的研究是在小鼠肾细胞中发现了 IL-22 通过 IL-22R 可诱导 STAT3 的磷酸化及少量 STAT5 的磷酸化。随后,人们发现在人的肾细胞中,IL-22 造成了 STAT1、STAT3、STAT5 的磷酸化^[7]。接下来的研究中,人们逐渐发现,IL-22 作用于 IL-22R 后,可通过 JAK1 和 Tyk2 促进不同信号通路激活,其中包括 MAPK 信号通路(ERK1/2、MEK1/2、JNK 和 p38 激酶)、STAT1、STAT3 及 STAT5 信号通路^[21]。

促进 STAT3 的磷酸化是 IL-22 与 IL-22R 复合物最重要的作用方式,IL-22-IL-22R-STAT3 通路及 IL-22 在上皮细胞屏障的作用,以及 IL-22 在化学诱导的结肠炎肠上皮细胞中的作用有着密切的关系。Pickert 等^[22]用从小鼠的肠上皮细胞中条件性敲除 STAT3 的方法,构建了 IL-22 缺失的化学性结肠炎小鼠模型,证实了在体内,IL-22 介导的信号通路需要 STAT3 的参与。目前研究已经发现了 STAT3 的磷酸化激活在多种肿瘤中起着促进肿瘤发展的作用,Xu 等^[23]发现,p-STAT3 在胰腺癌组织中明显增加,Jiang 等^[8,19]发现,IL-22 引起的 STAT3 磷酸化,是促进结肠癌和肝癌发生的因素。在我们研究中,免疫组织化学结果显示,在胃癌前病变及胃癌组织中异形腺体上皮细胞的胞核中,p-STAT3 阳性表达。以慢性胃炎组织为对照组,胃癌前病变及胃癌组织异形腺体上皮细胞核中,p-STAT3 的表达量明显升高。并且与癌前病变组织相比,胃癌组织中 p-STAT3 的表达

量也显著增加。由此可提示,与胰腺癌、结肠癌及肝癌等肿瘤相似,在胃癌组织中,IL-22 也是通过使 STAT3 磷酸化激活而促进胃癌恶性转化。

总而言之,我们的研究成果提示,在胃癌前病变及胃癌组织中,IL-22 不仅由浸润的淋巴细胞分泌,还可由异形腺体上皮细胞自分泌产生。在慢性胃炎经过胃癌前病变至胃癌的恶性转化过程中,IL-22、IL-22R1 及 p-STAT3 的表达均逐渐升高。因此,在胃癌的恶性转化过程中,IL-22 可能发挥着促进作用,且其促进作用可能通过 IL-22-IL-22R1-STAT3 通路完成。

[参考文献]

- [1] Hartgrink HH, Jansen EP, van Grieken NC, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2009, 374(9688):477-490
- [2] Chen WQ, Zeng HM, Zheng RS, et al. Cancer incidence and mortality in china, 2007 [J]. *Chin J Cancer Res*, 2012, 24(1):1-8
- [3] Sabat R. IL-10 family of cytokines [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(5):315-324
- [4] Wolk K, Sabat R. Interleukin-22: a novel T- and NK-cell derived cytokine that regulates the biology of tissue cells [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006, 17(5):367-380
- [5] Sabat R, Ouyang W, Wolk K, et al. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(1):21-38
- [6] Hoegl S, Bachmann M, Scheiermann P, et al. Protective properties of inhaled IL-22 in a model of ventilator-induced lung injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 44(3):369-376
- [7] Chestovich PJ, Uchida Y, Chang W, et al. Interleukin-22: implications for liver ischemia-reperfusion injury [J]. *Transplantation*, 2012, 93(5):485-492
- [8] Jiang RQ, Wang H, Deng L, et al. IL-22 is related to development of human colon cancer by activation of STAT3 [J]. *Bmc Cancer*, 2013, 13:59
- [9] Kobold S, Völk S, Clauditz T, et al. Interleukin-22 is frequently expressed in small- and large-cell lung cancer and promotes growth in chemotherapy-resistant cancer cells [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(8):1032-1042
- [10] Zhuang Y, Peng LS, Zhao YL, et al. Increased intratumoral IL-22-producing CD4 (+)T cells and Th22 cells correlate with gastric cancer progression and predict poor patient survival [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(11):1965-1975
- [11] Witte E, Witte K, Warszawska K, et al. Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21(5):365-379
- [12] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T (H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function [J]. *Nature*, 2008, 453(7192):236-240
- [13] Zhang N, Pan HF, Ye DQ. Th22 in inflammatory and autoimmune disease: prospects for therapeutic intervention [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 353(1-2):41-46
- [14] Stassi G, Todaro M, Zerilli M, et al. Thyroid cancer resistance to chemotherapeutic drugs via autocrine production of interleukin-4 and interleukin-10 [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(20):6784-6790
- [15] Zhang W, Chen Y, Wei H, et al. Antiapoptotic activity of autocrine interleukin-22 and therapeutic effects of interleukin-22-small interfering RNA on human lung cancer xenografts [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20):6432-6439
- [16] Sa SM, Valdez PA, Wu J, et al. The effects of IL-20 subfamily cytokines on reconstituted human epidermis suggest potential roles in cutaneous innate defense and pathogenic adaptive immunity in psoriasis [J]. *J Immunol*, 2007, 178(4):2229-2240
- [17] Lo YH, Torii K, Saito C, et al. Serum IL-22 correlates with psoriatic severity and serum IL-6 correlates with susceptibility to phototherapy [J]. *J Dermatol Sci*, 2010, 58(3):225-227
- [18] Zhang L, Li JM, Liu XG, et al. Elevated Th22 cells correlated with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis [J]. *J Clin Immunol*, 2011, 31(4):606-614
- [19] Jiang R, Tan Z, Deng L, et al. Interleukin 22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3 [J]. *Hepatology*, 2011, 54(3):900-909
- [20] Eun YG, Shin IH, Lee YC, et al. Interleukin 22 polymorphisms and papillary thyroid cancer [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(8):584-587
- [21] Danese S, Mantovani A. Inflammatory bowel disease and intestinal cancer: a paradigm of the Yin-Yang interplay between inflammation and cancer [J]. *Oncogene*, 2010, 29(23):3313-3323
- [22] Pickert G, Neufert C, Leppkes M, et al. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(7):1465-1472
- [23] Xu X, Tang Y, Guo S, et al. Increased intratumoral interleukin 22 levels and frequencies of interleukin 22-producing CD4 + T cells correlate with pancreatic cancer progression [J]. *Pancreas*, 2014, 43(3):470-477