

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.01.017

· 综述 ·

胸腺基质淋巴细胞生成素与肿瘤发生发展的关系

Relationship between thymic stromal lymphopoietin and occurrence and progression of tumor

何凤莲 综述;蔡志坚,王建莉 审阅(浙江大学医学院 免疫学研究所,浙江 杭州 310058)

[摘要] 胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)是一种主要由皮肤、肺、胸腺与胃肠道等器官的上皮细胞分泌的与IL-7类似的炎性细胞因子。TSLP是一种多功能的细胞因子,可以作用于多种细胞如T细胞、B细胞、DC和肿瘤细胞等,具有重要的生物学功能。近年来,越来越多的研究表明,TSLP能够调控肿瘤的发生发展。一方面,TSLP在结肠癌、皮肤癌以及初期乳腺癌、胰腺癌的发展阶段发挥了重要的抗肿瘤作用;另一方面,TSLP在胃癌、肺癌、子宫癌和急性淋巴细胞白血病等恶性肿瘤的发生发展过程中发挥促进肿瘤进展的作用,提示TSLP可作为相关肿瘤治疗的潜在靶点。本文综述了近年来TSLP及其信号通路,以及其与乳腺癌、胰腺癌、子宫癌、胃癌、结肠癌、肺癌、皮肤癌、B细胞急性淋巴细胞白血病等多种恶性肿瘤发生发展的关系的研究进展,旨在为相关肿瘤的诊断和治疗提供新的思路。

[关键词] 胸腺基质淋巴细胞生成素;恶性肿瘤;肿瘤的发生发展

[中图分类号] R730.2; R730.42

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)01-0089-08

在肿瘤微环境中,慢性炎症和T淋巴细胞的浸润非常常见^[1]。Th2细胞产生的炎性细胞因子(IL-4、IL-13和TNF- α)可以诱导巨噬细胞向M2型肿瘤相关巨噬细胞(M2 tumour-associated macrophages, M2-TAMs)极化^[2]。M2-TAMs分泌的EGF、TGF- β 以及Th2细胞产生的IL-13可以促进肿瘤产生、生长和转移^[3]。胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)是一种主要由上皮细胞分泌的与IL-7类似的炎性细胞因子^[4]。过去,大多数关于TSLP的研究主要集中在与Th2细胞介导的过敏性炎症反应的关系上^[5]。近年来,大量的研究^[6]表明,TSLP能够调控肿瘤的发生发展。如肿瘤相关的成纤维细胞产生的TSLP可以通过促进Th2细胞极化,进而促进肿瘤发展和转移。TSLP在乳腺癌、胰腺癌、子宫癌、胃癌、结肠癌、肺癌、皮肤癌以及B细胞急性淋巴细胞白血病等的发生发展过程中具有调控作用^[6-12]。本文综述了近年来TSLP在不同肿瘤中的抑癌或促癌作用,旨在为临床相关恶性肿瘤的诊治提供理论依据。

1 TSLP与TSLP受体

TSLP是一种主要由上皮细胞分泌的与IL-7类似的炎性细胞因子,属于IL-2家族成员^[13]。TSLP最初是在小鼠的胸腺基质细胞系Z210R.1上清中发现的一种能促进未成熟B细胞成熟、增殖和发育的活性物质^[14]。在体外,在低剂量的CD3活化抗体的刺激下,TSLP能够促进胸腺细胞的增殖^[4]。

2001年,人TSLP同源物也被鉴定出来^[15-16]。同时也发现,鼠源TSLP基因位于18号染色体上,而人源TSLP基因则位于染色体5q22.1上^[15]。有研究^[15-16]显示,人源和鼠源TSLP都具有相似的四螺旋结构(包含6个保守的半胱氨酸残基和多个潜在的N-糖基化位点)。其中鼠源TSLP蛋白包含140个氨基酸,而人源TSLP蛋白则包含两种亚型:长型TSLP蛋白(long isoform thymic stromal lymphopoietin, lftTSLP)和短型TSLP蛋白(short isoform thymic stromal lymphopoietin, sfTSLP)^[17-18]。其中lftTSLP蛋白包含159个氨基酸,相对分子质量约为18.1 kD。而lftTSLP的N端的1~28个氨基酸组成其信号肽序列,去掉信号肽序列后,其相对分子质量为15 kD;sfTSLP包含60~63个氨基酸,相对分子质量约为7.1~7.4 kD。同样地,在sfTSLP的N-端包含一段约20个氨基酸的N端的信号肽序列,在去除信号肽序列后,其相对分子质量为5.2 kD。迄今为止,研究的较多的人源TSLP蛋白是lftTSLP,而sfTSLP蛋白是最近才被研究发现的。相关研究^[16]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 31670877)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31670877)

[作者简介] 何凤莲(1991-),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫的基础性研究,E-mail:772089980@qq.com

[通信作者] 王建莉(WANG Jianli, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤免疫和基因治疗的基础与临床研究,E-mail:jlwang@zju.edu.cn

表明,虽然鼠源 TSLP 与人源 lFTSLP 在氨基酸水平上仅有 43% 的同源性,但他们发挥着相似的生物学效应。对于人源 TSLP 来说, sFTSLP 在结构上包含 lFTSLP 末端大约 60 个氨基酸,类似于 lFTSLP 的 C 末端,但在某些生物学效应上具有相反的生物学功能^[17-19]。

TSLP 发挥生物学效应主要是通过 TSLP 受体 (TSLP receptor, TSLPR) 实现的。TSLPR 为 I 型细胞因子受体,是促红细胞生成素受体超家族的成员之一^[20-21]。一般认为,人源 lFTSLP 和鼠源 TSLP 是通过与 TSLPR 复合物结合后发挥效应的。TSLPR 复合物是由 TSLPR 与 IL-7 受体的 α 链组成的异源二聚体。实际上 TSLP 本身也可以与 TSLPR 结合,只是亲和力较低。TSLP 在 IL-7 受体的 α 链的作用下,可高亲和力的结合 TSLPR,进而引起 STAT5 的活化以及由 TSLP 刺激引起的细胞增殖^[20-21]。有研究^[17-19]表明,人源 lFTSLP 受体与鼠源 TSLPR 在氨基酸的水平上只有 39% 的同源性。但人源 sFTSLP 是不能与 TSLPR 结合,到目前为止还尚未找到人源 sFTSLP 相应的受体。

TSLP 最初被鉴定为一种由胸腺基质分泌的细胞因子,它在 T 细胞和 B 细胞发育中起重要作用。有研究^[22]表明,T 细胞、B 细胞、DC、NK 细胞、肥大细胞以及单核细胞等免疫细胞,以及心、肝、肾、肺和骨骼肌等组织都存在 TSLPR 的表达,提示 TSLP 可作用于多种类型的细胞,是一种多功能细胞因子。大量研究^[23]表明,TSLP 确实可以作用于多种类型的细胞,例如 T 细胞、B 细胞、DC、肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞等。

TSLP 作为由皮肤、肺、胸腺与胃肠道等的上皮细胞分泌的与 IL-7 类似的炎性细胞因子。在炎症等病理状况下,上皮细胞、基质细胞、角质细胞、DC 和肥大细胞等都能分泌 TSLP。此外,前炎症细胞因子、Th2 细胞因子、炎症细胞因子、肠道共生菌、过敏原、细菌和病毒感染以及核苷酸结合寡聚结构域蛋白 2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2, NOD2) 的激动剂都可以诱导产生 TSLP^[24-25]。例如,在前炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的刺激下,人呼吸道平滑肌细胞可以表达 TSLP^[26]。此外,大量研究^[23]表明,DC 是 TSLP 的主要作用的靶细胞。人源 TSLP 可以促进 CD11c⁺ DC 的成熟,并上调 DC 分子表面的 CD40、MHC-II 和 CD80 分子的表达,促进 DC 趋化因子的分泌^[27]。众所周知,TSLP 诱导产生的过敏性炎症与 DC 通过直接或间接的激活 CD4⁺ T 细胞具有密切的关系^[28]。TSLP

可以诱导 DC 的成熟,上调 OX40 配体的表达,OX40-OX40L 的相互作用参与初始 T 细胞诱导的特化的 Th2 细胞极化。这些炎性的 Th2 细胞大量产生促炎性细胞因子(如 IL-4、IL-13 和 TNF- α),而不产生抗炎性细胞因子(如 IL-10)。特化的炎性 Th2 细胞可能参与了屏障的过敏反应,如哮喘和过敏性皮炎等。此外,在人源和鼠源的 TSLP 基因的启动子上存在 NF- κ B 的结合位点。有文献^[29-30]报道,在人和小鼠呼吸道内的上皮细胞在 Toll 样受体的配体(如 TLR2、TLR8 和 TLR9 等)的刺激下也可以诱导产生 TSLP。

人源 TSLP 的表达主要取决于组织和病理状态。一般来说,lFTSLP 的表达主要与炎症反应密切相关。在哮喘、肠炎和过敏性皮炎等病理状态下,lFTSLP 的表达是上调的,而在正常组织中低表达^[18-19]。sFTSLP 则相反,主要在一些正常组织如肠上皮细胞、口腔上皮细胞、唾液腺和皮肤表皮细胞中表达,而在炎症的状态下,其表达是下调的。所以,在正常的状态下或者说是机体或组织处于稳态时,sFTSLP 是组织细胞内主要的 TSLP;在炎症状态下,sFTSLP 表达下调,lFTSLP 的表达显著上调,此时 lFTSLP 是炎症状态下细胞中主要的 TSLP^[17]。

2 TSLP 信号通路

TSLP 属于 IL-2 细胞因子家族成员,其受体 TSLPR 则属于 I 型细胞因子受体。因此,TSLPR 可能是通过非受体酪氨酸激酶 Janus 激酶(janus kinase, JAK)与信号转导和转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription proteins, STATs)信号途径进行信号传递的^[31]。JAK-STAT 途径主要是各种细胞因子与受体结合,使受体二聚化,后者激活 JAK。JAK 的底物为 STAT,其具有 SH2 和 SH3 两类结构域,STAT 被 JAK 磷酸化后发生二聚化,STAT 形成二聚体后,STAT 与受体分离,转位到核内,结合到 DNA 序列,从而调控基因表达^[32]。

有研究^[33]表明,在多种细胞系中 TSLP 可以诱导信号转导和转录激活蛋白 STAT5 的磷酸化。早期的研究^[34]显示,TSLP 调控的 STAT5 的磷酸化并不引起 JAK 的活化。然而,在人和鼠的初始 CD4⁺ T 细胞中,JAK1 与 IL-7 受体的 α 亚基的结合,JAK2 与 TSLPR 亚基的结合,对于 TSLP 介导的 STAT5 的磷酸化是必需的^[35]。在人髓系来源的 DC (myeloid dendritic cells, mDC) 中,TSLP 可以 JAKs 依赖的方式激活 STAT 1、3 ~ 6^[36]。后来在人的 mDC 的研究^[36]中证实 TSLP 可以直接激活 STAT6,而 TSLP 激

活 STAT6 产生的磷酸化形式的 STAT6 可以直接结合到 Th2 的趋化因子基因 CCL17 的启动子上,这就解释了为什么 mDC 拥有能够产生 Th2 的趋化因子 CCL17 的能力。

在小鼠的 DC 中 TSLP 也可以激活除 STAT2 以外的 STATs^[37]。有研究^[38]发现,在小鼠的 CD4⁺ T 细胞中,TSLP 可以活化 STAT5 直接诱导 IL-4 的产生,调控 Th2 细胞介导的免疫反应而不依赖于 IL-2。Shan 等^[39]在 2010 年报道了 TSLP 不仅可以激活 STAT3,也可以诱导 MAPK 的磷酸化(如 ERK1/2、p38 和 JNK),提示 MAPKs 和 STAT3 在调控 TSLP/TSLPR 信号通路方面起着重要的作用。而来自 Ari-ma 等^[36]的研究表明,在 mDC 中 TSLP 诱导 OX40L 的表达是通过持续的活化 p50 与 RelB 实现的。TSLP 可以诱导 p50 的核转位,p50 与 RelB 可以形成转录激活复合物诱导 mDC 上 OX40L 的表达。即:他们发现了在 mDC 中 TSLP 可以通过某种机制激活 NF- κ B 信号通路途径。最近有研究^[40]发现,人角膜上皮细胞(human corneal epithelial cells, HCEC)来源的 TSLP 可以通过 TSLP/TSLPR/STAT5 信号途径促进炎症反应。重要的是,研究者发现烟曲霉感染的 HCEC 中 TSLP/TSLPR/STAT5 信号与 TLR2/MyD88/NF- κ B 信号之间存在一定的相关性。

综上,TSLP 作为一种与 IL-7 同源的细胞因子,但其与 IL-7 细胞因子不同,因为 IL-7 信号主要是通过 JAK1 和 JAK3 激活 STATs,而 TSLP 的信号则主要是通过 JAK1 和 JAK2 激活 STATs^[35]。即:TSLP 的信号主要是通过 JAK-STAT 途径进行传递的,根据细胞类型不同而有差异。

3 TSLP 与肿瘤的关系

TSLP 的主要作用在于其在诱导 Th2 型免疫反应过程中的关键调控作用,它可以促进 Th2 型免疫反应^[41]。慢性炎症和 T 淋巴细胞的浸润在肿瘤微环境中十分常见。大量的研究^[42]证实,Th2 细胞分泌的 IL-4、IL-13 选择性激活的 M2 巨噬细胞和慢性炎症能够促进肿瘤细胞的增殖和转移。近年来,越来越多的研究证实 TSLP 能够调控肿瘤的发生发展。根据肿瘤细胞类型的不同,TSLP 具有抑制或者促进肿瘤的发生发展的作用。

3.1 TSLP 与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。近年越来越多的报道显示 TSLP 与乳腺癌的发生发展具有密切的关系。有研究^[7]表明,人乳腺癌细胞产生的 TSLP 可通过促进 Th2 型免疫反应来促进乳腺癌的

发展。乳腺癌的上清液可以通过 TSLP 依赖的方式诱导 DC 表达 OX40L 分子。而 OX40L⁺ DC 是在初期乳腺癌浸润的常见细胞。研究者发现,在体外用乳腺癌上清液处理 DC 后,除了可以活化 DC 外,还可以 OX40L 依赖的方式促进 Th2 细胞的炎性极化。更重要的是,在相关的模型中,TSLP 或者 OX40L 的中和抗体可以抑制乳腺癌细胞的生长和 IL-13 的分泌。Oikhanud 等^[43]在小鼠中的研究也证实,TSLP 对于乳腺癌的发展具有重要的调控作用。乳腺癌细胞系 4T1 的多种亚克隆都可以表达 TSLP,尤其是在肺转移能力较高的 4T1.2 细胞系中表达较高。shRNA 诱导的 TSLP 表达下调能够明显的抑制肿瘤的生长和肺转移。随后,在 TSLP 受体缺陷的小鼠接种 4T1.2 细胞和 B16 细胞后,发现与野生型小鼠相比,TSLP 受体缺陷的小鼠肿瘤的生长和肺转移受到明显的抑制。TSLP 可能是通过调控 CD4⁺ T 细胞的 Th2 极化的方式促进肿瘤生长。

以上两项研究结果表明,TSLP 可以促进人和小鼠乳腺癌的发展。同时也提示,TSLP 可能是乳腺癌治疗的一个潜在的靶点。然而,最近一项研究^[44]发现,在小鼠早期乳腺癌发展阶段,过表达 TSLP 可以激活 Th2 细胞而抑制早期乳腺癌的发展。此研究发现推翻了传统上认为 Th2 细胞仅可以促进肿瘤发展的观点。此外,该研究结果也提示除了 CD8⁺ CTL 外,CD4⁺ Th 细胞在抗肿瘤免疫尤其是在癌症的早期也发挥着重要的作用。之所以观察到与以前的研究结果完全相反的现象,研究者认为可能是因为乳腺癌相关的细胞内源的 TSLP 信号受到肿瘤细胞的抑制,在 Th2 炎性微环境中,通过调控 OX40L⁺ DC 或者激活了 M2 巨噬细胞,从而促进了肿瘤的发生发展。TSLP 激活 Th2 细胞,CD4⁺ T 发挥抗肿瘤效应从而抑制了早期肿瘤的发展。也许,乳腺癌细胞内源的 TSLP 在肿瘤早期抑制肿瘤的发展,而后期,肿瘤微环境形成的炎症环境有助于肿瘤相关的细胞利用乳腺癌细胞产生的 TSLP 促进其肿瘤的发展。

3.2 TSLP 与胰腺癌

胰腺癌是一高度恶性与预后极差的恶性肿瘤,其典型特点是伴随 GATA-3⁺ Th2 淋巴细胞为主的肿瘤基质淋巴细胞浸润^[45]。在人胰腺癌的研究^[6]中发现,肿瘤相关的成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAF)产生的 TSLP 可以诱导 Th2 细胞的极化,促进 Th2 介导的肿瘤进展,降低胰腺癌患者的生存率。肿瘤细胞来源的 TNF- α 和 IL-1 β 可以诱导 CAF 分泌 TSLP,而 CAF 产生的 TSLP 可以活化 mDC,使 mDC 上调 TSLPR 的表达并获得极化 Th2

的能力。此外,研究者在胰腺癌患者肿瘤组织的肿瘤基质和肿瘤浸润淋巴细胞中也发现了 CD11c⁺ TSLPR⁺ DC。结果表明,在人胰腺癌组织中肿瘤细胞、CAF、DC 和 T 细胞的相互作用会促进 Th2 细胞的炎性极化,这与胰腺癌患者的生存率低有密切的关系。然而,最近一项研究^[44]发现,过表达 TSLP 可以激活 Th2 细胞而抑制初期胰腺癌的发展。结果提示,与乳腺癌一样,在癌症发生的早期, Th2 细胞具有重要的抗肿瘤作用。此研究为胰腺癌患者的治疗以及改善预后提供了新的思路。

3.3 TSLP 与子宫颈癌

子宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,血管生成是该癌症的典型特点之一^[46]。肿瘤的血管生成对于肿瘤的发生、发展和转移有着至关重要的作用。有研究^[9]表明,子宫颈癌细胞分泌的 TSLP 可以刺激子宫颈癌发展过程中的血管生成,促进子宫颈癌的发生发展。该研究结果提示子宫颈癌细胞分泌的 TSLP,一方面通过诱导肿瘤微环境中 Th2 细胞极化的方式促进癌症的发展;另一方面 TSLP 可以促进血管内皮细胞的生长、活化及血管生成,进一步通过增强癌细胞和血管内皮细胞的相互作用而促进子宫颈癌的发展。在后续的研究^[47]中发现, TSLP 通过调控嗜酸粒细胞(eosinophil, EOS)促进子宫颈癌的发展。缺氧是肿瘤生长过程中常见的现象。在子宫颈癌的发展过程中,缺氧刺激子宫颈癌细胞产生和分泌 TSLP。一方面, TSLP 可以直接招募 EOS 或间接的通过刺激子宫颈癌细胞分泌 CCL17,引起 EOS 在肿瘤灶内的募集,并同时上调 EOS 的 Ki-67 和 IL-5 的表达;另一方面, TSLP 抑制 EOS 的共刺激分子 CD80 和 CD86 的表达,同时刺激 EOS 产生一些抑炎的细胞因子如 IL-10,增强癌细胞的免疫逃逸。一旦机体出现异常, EOS 可以增强子宫颈癌细胞的生存能力并促进子宫颈癌细胞的生长。此研究结果揭示,子宫颈癌细胞和 EOS 的相互作用可以促进子宫颈癌的发生发展; TSLP 可以作为子宫颈癌治疗的一个新的靶标,为临床子宫颈癌的治疗提供了新的治疗策略。

3.4 TSLP 与胃癌

胃癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一。幽门螺杆菌感染是胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT)和胃癌的主要致病因素^[48]。1994年, WHO 国际癌症研究机构将幽门螺杆菌定为 I 类致癌原^[49]。2010年,有研究^[50]发现幽门螺旋杆菌可以促进胃黏膜上皮细胞分泌 TSLP,诱导 DC 调控

的 Th2 细胞的炎性极化。

近年来的研究显示,肿瘤微环境中 Th2 细胞的炎性极化可以促进肿瘤的发展。2015年, Barooei 等^[51]研究显示 TSLP 与人胃癌细胞的淋巴转移有一定的相关性。人胃癌细胞中高表达 TSLP,高表达 TSLP 的胃癌患者的肿瘤细胞的淋巴转移也相对严重。也有研究^[52]显示,人胃癌组织能表达 TSLP,而非癌胃黏膜不表达 TSLP,而且发现 TSLP 与胃癌的发展进程具有密切的相关性; TSLP 表达的恶性肿瘤组织肿瘤体积较大,且与早期胃癌相比, TSLP 更常见于表达在胃癌晚期。此外,淋巴结转移、肝转移、腹腔冲洗液细胞学检查阳性率、淋巴管浸润和血管浸润也更常发生在肿瘤组织中表达 TSLP 的胃癌患者中。进一步对胃癌患者血清中 TSLP 的水平与胃癌患者预后的相关性分析发现,血清中 TSLP 的水平高的胃癌患者的预后较差。因此,研究者认为胃癌患者血清中 TSLP 的水平可以为胃癌患者提供重要的预后信息。但是,研究也提示,胃癌患者血清中 TSLP 的水平与发生胃癌时血清中 CEA 和 CA19-9 的水平并不相关。该项研究提示,血清中 TSLP 水平可能是除了 CEA 和 CA19-9 水平外,胃癌患者预后预测的一种新的指标。

3.5 TSLP 与结肠癌

结肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一。在结肠癌中,有研究^[10]显示 TSLP 与结肠癌相关, TSLP 可以通过促进癌细胞的凋亡进而抑制癌细胞的生长。结肠癌组织和癌旁组织都可以表达 TSLP,人结肠癌细胞系和结肠癌组织也都表达 TSLPR。在体外实验显示, TSLP 以 TSLPR 依赖的方式促进结肠癌细胞的凋亡,但对结肠癌细胞的增殖并没有明显的影响。 TSLP 可以活化 JNK 和 p38,其促进结肠癌细胞的凋亡主要是通过活化 caspase-8 依赖的外源性凋亡通路实现的。在随后的异种移植瘤小鼠模型中发现, TSLP 通过促进肿瘤细胞的凋亡而抑制肿瘤细胞的增殖。该研究揭示了 TSLP 具有抗结肠癌的作用,可以通过提高 TSLP 的水平抑制结肠癌细胞的增殖, TSLP 可能是结肠癌潜在的治疗靶点。

3.6 TSLP 与肺癌

肺癌是对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一。流行病学研究^[53]表明,肺癌已成为全球男性、发达国家女性癌症病死率最高的疾病,在发展中国家女性病死率仅次于乳腺癌。在肿瘤微环境中 Tregs 可以抑制针对肿瘤细胞的免疫反应,有助于肿瘤细胞的免疫逃逸^[54]。有研究^[55-56]显示, Tregs 在乳腺癌初期和胃肠道癌患者的外周血中明显增多,

证实 Tregs 与肿瘤的发生发展密切相关。Watanabe 等^[57]研究表明,胸腺基质产生的 TSLP 有助于胸腺中天然调节性 T 细胞(naturally occurring regulatory T cell, nTreg)的产生,提示 TSLP 可能通过诱导 Tregs 而促进肿瘤的进展。Li 等^[11]的研究证实了此观点。在肺癌中,肿瘤细胞来源的 TSLP 可以 DC 依赖的方式促进 Tregs 的分化以及促进 Tregs 向肿瘤组织的迁移,从而帮助肺癌细胞的免疫逃逸。此研究结果一定程度上为肺癌的治疗提供了新的策略。

3.7 TSLP 与皮肤癌

皮肤癌,在我国的发病率很低,但在白色人种中却是常见的恶性肿瘤之一。Notch 信号通路途径可以抑制多种不成熟细胞的分化,在胚胎发育中起重要作用^[58]。Notch 途径的功能复杂多样,参与造血、T 细胞发育和血管生成等重要生理过程,并与肿瘤形成以及某些神经系统疾病有密切关系。Demehri 等^[59]的研究表明,在小鼠的表皮细胞中条件性失活 Notch1 可以通过影响基质的微环境进而促进皮肤癌的产生。该实验室的另一项研究^[8]显示,皮肤角质细胞产生的 TSLP 可以促进特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)向哮喘的发展进程。有趣的是,该实验室随后的一项研究^[60]发现,TSLP 可以促进 Notch 缺失的皮肤组织中 B 细胞淋巴样增生。有研究^[61]表明,儿童血清中 TSLP 的水平与 AD 的产生具有一定的相关性。在正常的生理状态下,皮肤组织是不表达 TSLP 的,角质细胞则是可以表达 TSLP;在皮肤处于炎症状态下,TSLP 则会大量的释放进入血中,影响炎症的发展进程。上述研究结果提示,TSLP 可能在皮肤癌的发展过程中也发挥了一定的作用。

有研究^[62]显示,在 Notch 缺失的动物模型中,TSLP 可以通过直接作用于 CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 细胞的 TSLPR,抑制 β -连环蛋白(β -catenin)依赖的皮肤癌的生长。TSLPR 的缺失会导致促进肿瘤生长的 CD11b⁺ Gr1⁺ 髓系细胞的积累,诱导前肿瘤炎症环境的形成。Demehri 等^[63]的研究表明,皮肤表皮 TSLP 水平的升高,可以促使皮肤形成抗肿瘤环境。在 Notch 信号缺失的皮肤组织中,TSLP 信号对于皮肤肿瘤抵抗是至关重要的。TSLP 是通过作用于 CD4⁺ T 细胞发挥其在皮肤组织的抗肿瘤效应的,在正常的皮肤组织也可以通过诱导 TSLP 的产生而抑制肿瘤的发生。这些研究结果提示,TSLP 可以通过作用于 CD4⁺ T 细胞在皮肤中产生肿瘤抑制的微环境,其机制很可能是通过招募一些免疫效应细胞如 CTL、NK 细胞和巨噬细胞产生的。此研究结果同时也解释了为什么有些人在 Th2 主导的过敏性疾病患

病期间非黑色素瘤皮肤癌的患病率风险也大大降低的原因^[64-65]。

3.8 TSLP 与 B 细胞急性淋巴细胞白血病

从前述研究结果分析可以看出,TSLP 作为一种多功能的细胞因子,其在调控实体肿瘤的发生发展方面发挥着重要的作用。近年来,随着研究的不断深入,也有文献报道了 TSLP 信号对于非实体瘤也具有一定的调控作用。来自多个研究小组的实验数据^[66]表明,B 细胞前体急性淋巴细胞白血病(B-progenitor acute lymphoblastic leukemia, B-ALL)患者的 *CRLF2* 基因(又称 *TSLPR* 基因)表达上调。*CRLF2* 表达上调与 *JAK2* 基因的突变相关,而 *CRLF2* 与 *JAK2* 两者可以协同作用促进造血细胞的转化,提示突变的 *CRLF2* 和 *JAK2* 可能参与了 B-ALL 的发生^[67]。重要的是,发现 *CRLF2* 高表达与 B-ALL 患者的疾病严重程度相关,高风险的 B-ALL 患者,其 *CRLF2* 几乎都是高表达的。此外,也有越来越多的研究^[68-70]报道在 ALL 中都发现了 *CRLF2*、*JAK1*、*JAK2* 和 *IL7RA* 的突变。这些基因的突变可能引起异常的信号传导,与 ALL 的形成和发展密切相关。也就是说 TSLPR 信号与 ALL 特别是 B-ALL 密切相关^[71-73]。随着研究的不断深入,最近来自 Vetter 等^[12]的研究显示,在 B-ALL 患者的成淋巴细胞中,TSLP 受体阻断可以抑制 TSLP 引起的增殖和信号传导。以上研究结果提示,TSLPR 可能是 B-ALL 患者的一个新的治疗靶点。

4 结 语

TSLP 是一种主要由上皮细胞分泌的炎性细胞因子,其在 Th2 细胞介导的过敏反应中发挥重要作用。随着对 TSLP 研究的深入,近年来不断发现了 TSLP 对肿瘤的发生发展具有重要的调控作用,特别是在肿瘤微环境中,TSLP 可以通过调节 T 细胞影响肿瘤的进展。笔者在讨论 TSLP 以及 TSLP 信号通路的基础上,重点综述了近年来 TSLP 对乳腺癌、子宫颈癌、胰腺癌、结肠癌、胃癌、肺癌以及非实体瘤 ALL 等多种恶性肿瘤中调控作用的研究进展。在复杂的肿瘤微环境中,TSLP 影响肿瘤的进展的机制多种多样,既可以通过调控 DC 促进 Th2 细胞的极化或者通过影响 EOS 发挥其促肿瘤效应,又可以通过直接调控 CD4⁺ T 细胞或者直接促进癌细胞的凋亡发挥其抗肿瘤效应。而且,TSLP 可能对肿瘤的进展起着截然相反的作用。本文重点阐述了 TSLP 在调控肿瘤发生发展方面的主要作用和相关的机制,为临床上相关肿瘤的免疫治疗研究提供了重要

的依据和方向。TSLP 作为重要的多功能细胞因子, 在肿瘤的进展过程中, 可以与多种重要的细胞发生相互作用, 影响其抗肿瘤或促肿瘤的功能。提高或者降低 TSLP 在肿瘤微环境中的水平以及应用 TSLP 受体阻断剂等方法, 可能是相关肿瘤免疫治疗的新途径。但是, 鉴于肿瘤微环境的复杂性和 TSLP 的多功能性, TSLP 能否在临床上应用于相关肿瘤的免疫治疗还有待于进一步深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] PALUCKA A K, COUSSENS LISA M. The basis of oncoimmunology[J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1233-1247. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.049.
- [2] VAN DYKEN S J, LOCKSLEY R M. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31(1): 317-343. DOI:10.1146/annurev-immunol-032712-095906.
- [3] KITAMURA T, QIAN B Z, POLLARD J W. Immune cell promotion of metastasis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(2): 73-86. DOI:10.1038/nri3789.
- [4] SIMS J E, WILLIAMS D E, MORRISSEY P J, et al. Molecular cloning and biological characterization of a novel murine lymphoid growth factor[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(5): 671-680. DOI: 10.1084/jem.192.5.671.
- [5] CIANFERONI A, SPERGEL J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(11): 1463-1474. DOI:10.1586/1744666X.2014.967684.
- [6] DE MONTE L, RENI M, TASSI E, et al. Intratumor T helper type 2 cell infiltrate correlates with cancer-associated fibroblast thymic stromal lymphopoietin production and reduced survival in pancreatic cancer[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 469-478. DOI: 10.1084/jem.20101876.
- [7] PEDROZA-GONZALEZ A, XU K, WU T C, et al. Thymic stromal lymphopoietin fosters human breast tumor growth by promoting type 2 inflammation[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 479-490. DOI:10.1084/jem.20102131.
- [8] DEMEHRI S, MORIMOTO M, HOLTZMAN M J, et al. Skin-derived TSLP triggers progression from epidermal-barrier defects to asthma [J]. *PLoS Biol*, 2009, 7(5): e1000067 [2016-08-30]. <http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC2700555&blobtype=pdf>. DOI:10.1371/journal.pbio.1000067.
- [9] XIE F, MENG Y H, LIU L B, et al. Cervical carcinoma cells stimulate the angiogenesis through TSLP promoting growth and activation of vascular endothelial cells[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2013, 70(1): 69-79. DOI:10.1111/aji.12104.
- [10] YUE W, LIN Y, YANG X, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) inhibits human colon tumor growth by promoting apoptosis of tumor cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 16840-16854. DOI:10.18632/oncotarget.7614.
- [11] LI H, ZHAO H, YU J, et al. Increased prevalence of regulatory T cells in the lung cancer microenvironment: a role of thymic stromal lymphopoietin[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60(11): 1587-1596. DOI:10.1007/s00262-011-1059-6.
- [12] VETTER T, BOROWSKI A, WOHLMANN A, et al. Blockade of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) receptor inhibits TSLP-driven proliferation and signalling in lymphoblasts from a subset of B-precursor ALL patients[J]. *Leuk Res*, 2016, 40: 38-43. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.10.003.
- [13] LEONARD W J. TSLP: finally in the limelight[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(7): 605-607. DOI: 10.1038/ni0702-605.
- [14] FRIEND S L, HOSIER S, NELSON A, et al. A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM + B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells[J]. *Exp Hematol*, 1994, 22(3): 321-328.
- [15] QUENTMEIER H, DREXLER H G, FLECKENSTEIN D, et al. Cloning of human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and signaling mechanisms leading to proliferation[J]. *Leukemia*, 2001, 15(8): 1286-1292. DOI:10.1038/sj.leu.2402175.
- [16] RECHE P A, SOUMELIS V, GORMAN D M, et al. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells [J]. *J Immunol*, 2001, 167(1): 336-343. DOI:10.4049/jimmunol.167.1.336.
- [17] BJERKAN L, SONESSON A, SCHENCK K. Multiple functions of the new cytokine-based antimicrobial peptide thymic stromal lymphopoietin (TSLP) [J/OL]. *Pharmaceuticals*, 2016, 9(3): 41 [2016-08-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5039494/>. DOI:10.3390/ph9030041.
- [18] BJERKAN L, SCHREURS O, ENGEN S A, et al. The short form of TSLP is constitutively translated in human keratinocytes and has characteristics of an antimicrobial peptide[J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(1): 49-56. DOI:10.1038/mi.2014.41.
- [19] FORNASA G, TSILINGIRI K, CAPRIOLI F, et al. Dichotomy of short and long thymic stromal lymphopoietin isoforms in inflammatory disorders of the bowel and skin[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2015, 136(2): 413-422. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.011.
- [20] PARK L S, MARTIN U, GARKA K, et al. Cloning of the murine thymic stromal lymphopoietin (Tslp) receptor: formation of a functional heteromeric complex requires interleukin 7 receptor[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(5): 659-670. DOI:10.1084/jem.192.5.659.
- [21] PANDEY A, OZAKI K, BAUMANN H, et al. Cloning of a receptor subunit required for signaling by thymic stromal lymphopoietin [J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(1): 59-64. DOI: 10.1038/76923.
- [22] WATSON B, GAUVREAU G M. Thymic stromal lymphopoietin: a central regulator of allergic asthma[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(7): 771-785. DOI:10.1517/14728222.2014.915314.
- [23] ZIEGLER S F, ROAN F, BELL B D, et al. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) [J/OL]. *Adv Pharmacol (San Diego, Calif)*, 2013, 66: 129-155 [2016-08-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4169878>. DOI: 10.1016/B978-0-12-404717-4.00004-4.
- [24] TAKAI T. TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms[J]. *Allergol Int*, 2012, 61(1): 3-17. DOI:10.

- 2332/allergolint.11-RAI-0395.
- [25] YING G, ZHANG Y, TANG G, et al. Functions of thymic stromal lymphopoietin in non-allergic diseases[J]. *Cell Immunol*, 2015, 295(2): 144-149. DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.03.006.
- [26] LEE H C, ZIEGLER S F. Inducible expression of the proallergic cytokine thymic stromal lymphopoietin in airway epithelial cells is controlled by NF κ B[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(3): 914-919. DOI:10.1073/pnas.0607305104.
- [27] BOGIATZI S I, FERNANDEZ I, BICHET J C, et al. Cutting edge: proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes [J]. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3373-3377. DOI: 10.4049/jimmunol.178.6.3373.
- [28] ROAN F, BELL B D, STOKLASEK T A, et al. The multiple facets of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) during allergic inflammation and beyond[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 91(6): 877-886. DOI:10.1189/jlb.1211622.
- [29] MA P, BIAN F, WANG Z, et al. Human corneal epithelium-derived thymic stromal lymphopoietin links the innate and adaptive immune responses via TLRs and Th2 cytokines[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50(6): 2702-2709. DOI:10.1167/iov.08-3074.
- [30] ZHANG Y, ZHOU B. Functions of thymic stromal lymphopoietin in immunity and disease[J]. *Immunol Res*, 2012, 52(3): 211-223. DOI:10.1007/s12026-012-8264-z.
- [31] WANG X, LUPARDUS P, LAPORTE S L, et al. Structural biology of shared cytokine receptors[J/OL]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27:29-60[2016-08-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/articels/PMC3981547/>. DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090616.
- [32] LEVY D E, DARNELL J E. STATs: transcriptional control and biological impact[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3(9): 651-662. DOI: 10.1038/nrm909.
- [33] ZHONG J, SHARMA J, RAJU R, et al. TSLP signaling pathway map: a platform for analysis of TSLP-mediated signaling[J/OL]. *Database (Oxford)*, 2014, 2014:bau007[2016-08-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articeles/PMC3935308/>. DOI:10.1093/database/bau007.
- [34] ISAKSEN D E, BAUMANN H, ZHOU B, et al. Uncoupling of proliferation and stat5 activation in thymic stromal lymphopoietin-mediated signal transduction[J]. *J Immunol*, 2002, 168(7): 3288-3294. DOI: 10.4049/jimmunol.168.7.3288.
- [35] ROCHMAN Y, KASHYAP M, ROBINSON G W, et al. Thymic stromal lymphopoietin-mediated STAT5 phosphorylation via kinases JAK1 and JAK2 reveals a key difference from IL-7-induced signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(45): 19455-19460. DOI:10.1073/pnas.1008271107.
- [36] ARIMA K, WATANABE N, HANABUCHI S, et al. Distinct signal codes generate dendritic cell functional plasticity[J]. *Sci Signal*, 2010, 3(105): ra4. DOI:10.1126/scisignal.2000567.
- [37] BELL B D, KITAJIMA M, LARSON R P, et al. STAT5 is critical in dendritic cells for development of T(H)2- but not T(H)1-dependent Immunity[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(4): 364-371. DOI:10.1038/ni.2541.
- [38] OMORI M, ZIEGLER S. Induction of IL-4 Expression in CD4 (+) T cells by thymic stromal lymphopoietin[J]. *J Immunol*, 2007, 178(3): 1396-1404. DOI: 10.4049/jimmunol.178.3.1396.
- [39] SHAN L, REDHU N S, SALEH A, et al. Thymic stromal lymphopoietin receptor-mediated IL-6 and CC/CXC chemokines expression in human airway smooth muscle cells: role of MAPKs (ERK1/2, p38, and JNK) and STAT3 pathways[J]. *J Immunol*, 2010, 184(12): 7134-7143. DOI: 10.4049/jimmunol.0902515.
- [40] REN X, WANG L, WU X. A potential link between TSLP/TSLPR/STAT5 and TLR2/MyD88/NF κ B-p65 in human corneal epithelial cells for *Aspergillus fumigatus* tolerance[J/OL]. *Mol Immunol*, 2016, 71: 98-106 [2016-08-28]. <http://sciencedirect.com/science/journal/01615890>. DOI:10.1016/j.molimm.2015.12.014.
- [41] ZHU J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production[J]. *Cytokine*, 2015, 75(1): 14-24. DOI:10.1016/j.cyto.2015.05.010.
- [42] PLAKS V, BOLDAJIPOUR B, LINNEMANN J R, et al. Adaptive immune regulation of mammary postnatal organogenesis[J]. *Dev Cell*, 2015, 34(5): 493-504. DOI:10.1016/j.devcel.2015.07.015.
- [43] OLKHANUD P B, ROCHMAN Y, BODOGAI M, et al. Thymic stromal lymphopoietin is a key mediator of breast cancer progression[J]. *J Immunol*, 2011, 186(10): 5656-5662. DOI:10.4049/jimmunol.1100463.
- [44] DEMEHRI S, CUNNINGHAM T J, MANIVASAGAM S, et al. Thymic stromal lymphopoietin blocks early stages of breast carcinogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4): 1458-1470. DOI:10.1172/JCI83724.
- [45] HIDALGO M, CASCINU S, KLEEFF J, et al. Addressing the challenges of pancreatic cancer: Future directions for improving outcomes[J]. *Pancreatol*, 2015, 15(1): 8-18. DOI:10.1016/j.pan.2014.10.001.
- [46] HANAHAHAN D, WEINBERG ROBERT A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [47] XIE F, LIU L B, SHANG W Q, et al. The infiltration and functional regulation of eosinophils induced by TSLP promote the proliferation of cervical cancer cell[J]. *Cancer Lett*, 2015, 364(2): 106-117. DOI:10.1016/j.canlet.2015.04.029.
- [48] JEMILOHUN A C, OTEGBAYO J A. *Helicobacter pylori* infection: past, present and future[J]. *Pan Afr Med J*, 2016, 23: 216. DOI:10.11604/pamj.2016.23.216.8852.
- [49] Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter Pylori*. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, 7-14 June 1994[J]. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 1994, 61: 1-241.
- [50] KIDO M, TANAKA J, AOKI N, et al. *Helicobacter pylori* promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric ep-

- ithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses[J]. *Infect Immun*, 2010, 78(1): 108-114. DOI:10.1128/IAI.00762-09.
- [51] BAROOEI R, MAHMOUDIAN R A, ABBASZADEGAN M R, et al. Evaluation of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and its correlation with lymphatic metastasis in human gastric cancer[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(8): 1-8. DOI: 10.1007/s12032-015-0653-4.
- [52] WATANABE J, SAITO H, MIYATANI K, et al. TSLP expression and high serum TSLP level indicate a poor prognosis in gastric cancer patients[J]. *Yonago Acta Med*, 2015, 58(3): 137-143. DOI:10.1158/1538-7445.AM2016-727.
- [53] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108. DOI: 10.3322/caac.21262.
- [54] JOSHI N S, AKAMA-GARREN E H, LU Y, et al. Regulatory T cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures suppress anti-tumor T cell responses[J]. *Immunity*, 2015, 43(3): 579-590. DOI:10.1016/j.immuni.2015.08.006.
- [55] TOKUNO K, HAZAMA S, YOSHINO S, et al. Increased prevalence of regulatory T-cells in the peripheral blood of patients with gastrointestinal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(5): 1527-1532.
- [56] OHARA M, YAMAGUCHI Y, MATSUURA K, et al. Possible involvement of regulatory T cells in tumor onset and progression in primary breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(3): 441-447. DOI:10.1007/s00262-008-0570-x.
- [57] WATANABE N, WANG Y H, LEE H K, et al. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in human thymus[J]. *Nature*, 2005, 436(7054): 1181-1185. DOI: 10.1038/nature03886.
- [58] BRAY S J. Notch signalling in context[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(11): 722-735. DOI: 10.1038/nrm.2016.94.
- [59] DEMEHRI S, TURKOZ A, KOPAN R. Epidermal Notch1 loss promotes skin tumorigenesis by impacting the stromal microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(1): 55-66. DOI:10.1016/j.ccr.2009.05.016.
- [60] DEMEHRI S, LIU Z, LEE J, et al. Notch-deficient skin induces a lethal systemic B-lymphoproliferative disorder by secreting TSLP, a sentinel for epidermal integrity[J/OL]. *PLoS Biol*, 2008, 6(5): e123[2016-08-28]. <http://journals.plos.org/plosbiology/article/file?id=10.1371/journal.pbio.0060123&type=printable>. DOI:10.1371/journal.pbio.0060123.
- [61] LEE E B, KIM K W, HONG J Y, et al. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis: short communication [J/OL]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2010, 21(2 PART 2): e457-e460[2016-08-28]. <http://ymlib.yonsei.ac.kr/thesis/T010226.pdf>. DOI:10.1111/j.1399-3038.2009.00919.x.
- [62] DI PIAZZA M, NOWELL CRAIG S, KOCH U, et al. Loss of cutaneous TSLP-dependent immune responses skews the balance of inflammation from tumor protective to tumor promoting[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(4): 479-493. DOI:10.1016/j.ccr.2012.08.016.
- [63] DEMEHRI S, TURKOZ A, MANIVASAGAM S, et al. Elevated epidermal thymic stromal lymphopoietin levels establish an anti-tumor environment in the skin[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(4): 494-505. DOI:10.1016/j.ccr.2012.08.017.
- [64] RITTMAYER D, LORENTZ A. Relationship between allergy and cancer: an overview[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 159(3): 216-225. DOI:10.1159/000338994.
- [65] HWANG C Y, CHEN Y J, LIN M W, et al. Cancer risk in patients with allergic rhinitis, asthma and atopic dermatitis: a nationwide cohort study in Taiwan[J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(5): 1160-1167. DOI:10.1002/ijc.26105.
- [66] ROLL J D, REUTHER G W. CRLF2 and JAK2 in B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: a novel association in oncogenesis [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(19): 7347-7352. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-1528.
- [67] MULLIGHAN C G, COLLINS-UNDERWOOD J R, PHILLIPS L A A, et al. Rearrangement of CRLF2 in B-progenitor- and down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(11): 1243-1246. DOI:10.1038/ng.469.
- [68] TASIAN S K, LOH M L. Understanding the biology of CRLF2-overexpressing acute lymphoblastic leukemia[J]. *Crit Rev Oncog*, 2011, 16(1/2): 13-24. DOI: 10.1615/CritRevOncog.v16.i1-2.30.
- [69] HARVEY R C, MULLIGHAN C G, CHEN I M, et al. Rearrangement of CRLF2 is associated with mutation of JAK kinases, alteration of IKZF1, Hispanic/Latino ethnicity, and a poor outcome in pediatric B-progenitor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 115(26): 5312-5321. DOI:10.1182/blood-2009-09-245944.
- [70] SHOCHAT C, TAL N, BANDAPALLI O R, et al. Gain-of-function mutations in interleukin-7 receptor- α (IL7R) in childhood acute lymphoblastic leukemias[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(5): 901-908. DOI:10.1084/jem.20110580.
- [71] SAVINO A M, IZRAELI S. On mice and humans: the role of thymic stromal lymphopoietin in human B-cell development and leukemia[J]. *Haematologica*, 2016, 101(4): 392-393. DOI:10.3324/haematol.2016.142448.
- [72] TAL N, SHOCHAT C, GERON I, et al. Interleukin 7 and thymic stromal lymphopoietin: from immunity to leukemia[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(3): 365-378. DOI:10.1007/s00018-013-1337-x.
- [73] CRAMER S D, APLAN P D, DURUM S K. Therapeutic targeting of IL-7R α signaling pathways in ALL treatment[J]. *Blood*, 2016, 128(4): 473-478. DOI:10.1182/blood-2016-03-679209.
- [收稿日期] 2016 - 08 - 30 [修回日期] 2016 - 10 - 27
- [本文编辑] 党瑞山