

本文引文格式:秦爱玲,梁丹.探讨IL-18BP对卵巢癌的保护作用及可能被调控的机制[J].
右江民族医学院学报,2021,43(4):476-480.

【论著与临床报道】

探讨 IL-18BP 对卵巢癌的保护作用及可能被调控的机制

秦爱玲,梁丹

(广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530023)

摘要:目的 探讨 IL-18BP 对卵巢癌的保护作用及可能被调控的机制。方法 利用 TCGA 和 GTEX 数据库,分析卵巢癌中 IL-18BP 表达水平与临床指标信息之间的相关性及对预后的影响;Cox 比例风险回归模型分析影响患者预后的因素;GSEA 基因集富集分析 IL-18BP 对卵巢癌细胞功能的影响;Pearson 分析与 PD-L1 表达的相关性。**结果** 与正常卵巢组织相比,肿瘤组织中 IL-18BP 呈低表达趋势($P < 0.05$);Kaplan-Meier 生存分析结果显示 IL-18BP 与患者生存率呈有关($P < 0.05$);多因素 Cox 分析结果显示 IL-18BP 为独立保护性预后因素($HR = 0.75, P < 0.05$),年龄为独立危险性预后因素($HR = 1.02, P < 0.05$); χ^2 检验结果分析显示:IL-18BP 的表达和肿瘤分期有关($P < 0.05$);GSEA 富集分析结果显示 IL-18BP 基因高表达的样本在细胞凋亡以及细胞因子受体相互作用等基因集中显著富集($P < 0.05, FDR < 0.05$);Pearson 分析结果显示在卵巢癌中 PD-L1 与 IL-18BP 的基因表达水平具有显著的正相关性($R = 0.58, P < 0.05$)。**结论** IL-18BP 对卵巢癌具有保护作用,这种保护作用可能与 PD-L1 调控 IL-18BP 的表达有关。

关键词: 卵巢肿瘤;IL-18BP;PD-L1

中图分类号:R737.31

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2021)04-0476-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.04.007

The protective effect of IL-18BP on ovarian cancer and the possible regulation mechanism

Qin Ailing, Liang Dan

(The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese
Medicine, Nanning 530023, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the protective effect of IL-18BP on ovarian cancer and the possible mechanism being regulated. **Methods** TCGA and GTEX databases were adopted to analyze the correlation between IL-18BP expression in ovarian cancer and the clinical indicators as well as its effect on prognosis. Cox proportional hazards regression model was used to analyze the factors affecting the prognosis of patients. GSEA was adopted to analyze the effect of IL-18BP on the function of ovarian cancer cells. Pearson analysis was conducted to reveal the correlation between IL-18BP and PD-L1 expressions. **Results** Compared with that of the normal ovarian tissue, the expression of IL-18BP in tumor tissue was lower ($P < 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that IL-18BP was related with the survival rate of patients ($P < 0.05$). Multivariate Cox analysis showed that IL-18BP was an independent protective factor for prognosis ($HR = 0.75, P < 0.05$), while age was an independent risk prognostic factor ($HR = 1.02, P < 0.05$). The results of χ^2 test showed that the expression of IL-18BP was related with tumor stages ($P < 0.05$). The expression of IL-18BP was negatively correlated with tumor stages ($P < 0.05$). GSEA analysis showed that the samples with high expression of IL-18BP gene were significantly enriched in the gene sets with apoptosis as well as the gene sets with interacted cytokine receptors ($P < 0.05, FDR < 0.05$). Pearson analysis showed that there was a significant positive correlation between PD-L1 and IL-18BP expression in ovarian cancer ($R = 0.58, P < 0.05$). **Conclusion** IL-18BP has protective effect on ovarian cancer, which may be related to the regulation of IL-18BP expression by PD-L1.

Key words: ovarian tumor; IL-18BP; PD-L1

第一作者简介:秦爱玲(1980-),女,本科,主管护师,研究方向:产科疾病护理干预,E-mail:970100509@qq.com

通讯作者简介:梁丹(1974-),女,硕士,副主任医师,研究方向:高危妊娠及产后病治疗研究

卵巢癌是较常见的妇科恶性肿瘤,据国际权威杂志 CA Cancer J Clin 发布 2020 年全球癌症统计数据,卵巢癌的新发病率和死亡率均排在妇科恶性肿瘤的第二位,仅次于宫颈癌^[1]。

IL-18 是 IL-1 细胞因子家族的一员,可通过促进天然免疫细胞增殖和激活,抑制各种肿瘤的反向发展,在抗肿瘤研究方面被广泛研究^[2]。在各种人肿瘤组织微环境中均有分泌型 IL-18 结合蛋白 IL-18BP 的表达,通过抑制 IL-18 的功能,限制其免疫治疗的功效^[3]。有报道称,虽然 IL-18BP 可以表达于原代培养的卵巢癌细胞和患者的血清、腹水中,但在卵巢癌细胞系中没有表达。IL-27 是 IL-12 家族成员,可以抑制多种肿瘤细胞的增殖和侵袭转移^[4-8],还可通过活化 STAT1 促进卵巢癌细胞系中 IL-18BP 的 mRNA 转录^[9]。然而,IL-18BP 在卵巢癌中的作用尚不明确。作为关键的免疫检查点,程序性死亡配体 1(PD-L1)通过与其受体-细胞膜上的程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)相互作用来抑制抗肿瘤免疫。阻断 PD-L1/PD-1 相互作用可显著增强抗肿瘤免疫应答,是癌症治疗的重大突破。对 PD-1 和 PD-L1 的阻断可以适当激活 NK 细胞和 CD8 阳性 T 细胞,提高对卵巢癌免疫治疗的效果^[10]。在卵巢癌中 IL-27 也可以通过激活 JAK-STAT 通路,上调 PD-L1 的表达^[11]。

本文将深入探讨 IL-18BP 与卵巢癌发病的关联,分析 PD-L1 与 IL-18BP 之间可能存在的相互作用关系,为更好地解析 IL-18BP 对卵巢癌发病的影响提出可信的依据。

1 材料与方法

1.1 数据资料来源与分组处理 本研究数据来源于 UCSC 网站(<http://xena.ucsc.edu/>)整理的 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)中卵巢癌样本信息(GDC TCGA Ovarian Cancer)以及 GTEX 数据库中(<https://www.gtexportal.org/home/index.html>)正常卵巢样本信息,包括卵巢癌样本和正常卵巢样本的全基因转录组测序结果(RNA-seq)、卵巢癌患者的总生存时间文件(survival data)以及临床性状信息文件(Phenotype)。将 TCGA 与 GTEX 下载的 RNA-seq 数据均进行 $\text{Log}_2(\text{FPKM}+1)$ 转换。进行数据筛选,最终纳入该研究共有 354 例卵巢癌样本和 88 例正常卵巢样本,后续临床因素分析过程中由于 TCGA 数据库有部分患者临床信息有缺失,故分析总例数有出现小于 354 例的情况。在纳入的卵巢癌患者样本中以 IL-18BP 的中位值进行分组,分为 IL-18BP 高表达组和 IL-18BP 低表达组,并利用此分组标准进行 Kaplan-Meier 生存分析和 GSEA 基因集富集分析。

1.2 GSEA 基因集富集分析 通过利用 GSEA 3.0

版本软件对纳入的卵巢癌样本进行基因富集分析,根据 IL-18BP 中位值进行表达高低分组,研究 IL-18BP 表达水平与肿瘤经典 Hallmarks 基因集和通路常用京都基因和基因组百科全书通路基因集(KEGG)的相关性。从 Molecular Signatures Database 数据库中下载 h.all.v7.2.symbols 和 c2.cp.kegg.v7.2.symbols 基因集作为参照基因集,软件参数设置排列次数为 1000 次,计算富集分数和标准化后的富集分数。按照标准化后富集分数进行排序,将 $P < 0.05$, $FDR < 0.05$ 的基因集作为显著富集基因集。

1.3 筛选在卵巢癌中和 PD-L1 表达正相关且与预后相关的基因 利用 TCGA 数据库中卵巢癌的 RNA-seq 数据,采用 Pearson 分析筛选与 PD-L1 表达相关基因,筛选条件为 $P < 0.05$, $|R| > 0.5$;通过 Kaplan-Meier 生存曲线分析与多因素 Cox(multiCox)分析筛选与卵巢癌独立预后基因;通过秩和检验筛选卵巢癌样本和正常卵巢样本间的差异基因;利用韦恩图(Venn)在线网页工具(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)筛选出满足和 PD-L1 表达相关、可作为卵巢癌患者独立预后且在肿瘤和正常样本间具有表达差异的基因。

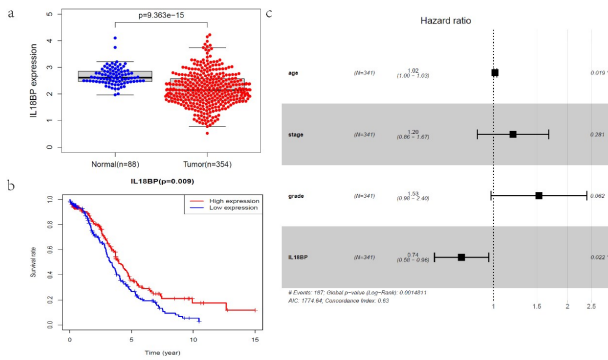
1.4 统计学方法 卵巢癌中与 PD-L1 表达相关的基因采用 Pearson 分析;筛选卵巢癌与正常样本的差异基因使用 R 语言软件 4.0.2 版本“limma”包,通过 Wilcox 秩和检验比较 mRNA 的表达水平;筛选独立预后因素使用 R 语言软件 4.0.2 版本“survival”包和“survminer”包,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线和多因素 Cox(multiCox)分析结果森林图;IL-18BP mRNA 表达水平和临床性状信息相关性分析采用 χ^2 检验。IL-18BP 与 PDL1 表达对卵巢癌患者预后的影响通过 Kaplan-Meier 绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 为具有统计学差异。Pearson 判断显著性的 $|R|$ 标准为 > 0.5 , GSEA 判断富集显著 FDR 值标准为 < 0.05 。

2 结果

2.1 IL-18BP 在卵巢癌患者中的表达差异和生存分析 利用 TCGA 数据库和 GTEX 数据库联合分析,对 88 例正常卵巢组织样本和 354 例卵巢癌样本的 IL-18BP mRNA 表达进行分析(见图 1a),IL-18BP 基因在肿瘤组织样本中和正常卵巢组织样本中表达水平统计学差异显著($P < 0.05$),且 IL-18BP 在卵巢癌中的 mRNA 表达低于正常卵巢组织。

结合 TCGA 数据库中 IL-18BP 表达谱数据和生存数据,按照 IL-18BP 中位值分为高低表达两组患者,进行 Kaplan-Meier 生存分析,结果显示 IL-18BP 高表达组相对于低表达组患者生存时间显著延长($P < 0.05$)(见图 1b);结合患者临床性状分析进一步进

行多因素 Cox 分析,具有完整年龄、肿瘤分期、肿瘤分级以及 IL-18BP 表达量的患者共 339 例,结果显示 IL-18BP 和年龄可作为卵巢癌患者独立预后因素(图 1c),IL-18BP 为独立保护性预后因素($HR = 0.75, P < 0.05$),年龄为独立危险性预后因素($HR = 1.02, P < 0.05$)。



注:图 1a:TCGA 数据库卵巢癌样本与 GTEx 数据库正常卵巢样本 IL-18BP mRNA 水平表达差异;图 1b:TCGA 数据库卵巢癌患者总生存 KM 曲线分析;图 1c:TCGA 数据库卵巢癌患者多因素 Cox 分析森林图。

图 1 IL-18BP 在卵巢癌患者中的表达差异和生存分析

2.2 卵巢癌中 IL-18BP 基因表达水平和临床性状的关系 结合 TCGA 数据库中卵巢癌样本 IL-18BP 的表达谱数据和临床性状数据,具有完整年龄、肿瘤分期、肿瘤分级以及 IL-18BP 表达量的患者 339 例。利用 χ^2 检验分析 IL-18BP 表达和临床性状的关系(见表 1),结果显示 IL-18BP 表达仅与肿瘤分期有关,IL-18BP 的高表达和低表达在肿瘤分期方面比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与年龄($P = 0.706$)、肿瘤分级($P = 0.064$)无关。

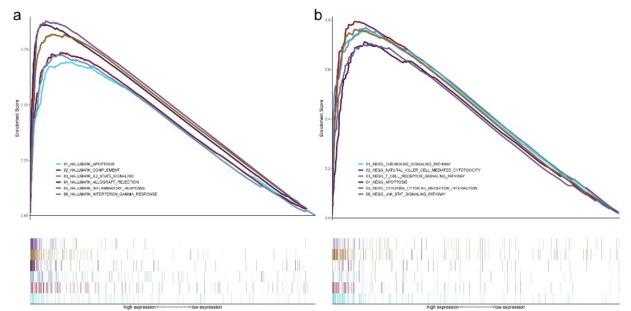
表 1 IL-18BP 的 mRNA 表达水平和卵巢癌患者临床性状的关系

项目	n	IL-18BP Low	IL-18BP High	χ^2	P
年龄/岁				0.143	0.706
≤60	180	88(48.89)	92(51.11)		
>60	159	81(50.94)	78(49.06)		
肿瘤分期				6.666	0.036
II	19	5(26.32)	14(73.68)		
III	269	133(49.44)	136(50.56)		
IV	51	31(60.78)	20(39.22)		
肿瘤分级				3.432	0.064
2	41	26(63.41)	15(36.59)		
3	298	143(47.99)	155(52.01)		

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.3 IL-18BP 的功能基因集富集 为了进一步研究

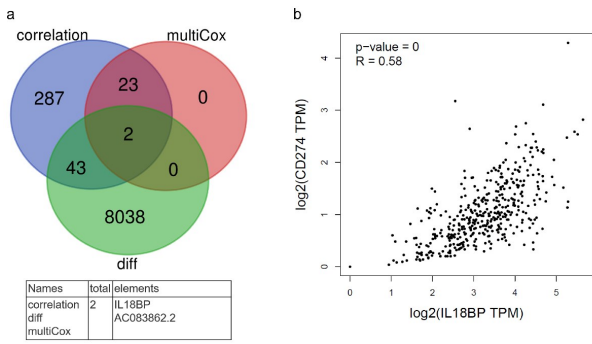
IL-18BP 在卵巢癌中发挥的作用机制,利用 TCGA 数据库中卵巢癌全基因组 mRNA 表达谱数据,通过 GSEA 方法分析 IL-18BP 的表达和肿瘤相关基因集与通路基因集之间的关联。在 Hallmarks 基因集库中,IL-18BP 高表达组主要富集到细胞凋亡、补体系统、IL2/STAT5 信号、同种异体排斥、炎症应答和干扰素 γ 应答等相关的基因集(见图 2a);在 KEGG 基因集库中,IL-18BP 高表达组主要富集到趋化因子信号通路、自然杀伤细胞细胞毒性、T 细胞受体信号通路、细胞凋亡、细胞因子受体相互作用和 JAK/STAT 信号通路等相关的基因集(见图 2b)。上述富集结果提示 IL-18BP 最有可能通过上述机制调控卵巢癌的进展。



注:图 2a:IL-18BP 在 Hallmarks 基因数据集中 GSEA 富集分析结果;图 2b:IL-18BP 在 KEGG 基因数据集中 GSEA 富集分析结果。

图 2 IL-18BP 的功能基因集富集

2.4 卵巢癌中筛选和 PD-L1 表达相关且与预后相关的基因 通过 TCGA 数据库中卵巢癌样本的 RNA-seq 数据,对全基因组和 PD-L1 的 mRNA 表达进行 Pearson 相关性分析筛选,筛选条件设定为 $P < 0.05, |R| > 0.5$,共筛选出 355 个基因;结合 TCGA 卵巢癌样本的 RNA-seq 表达谱数据和相应的患者总生存时间与生存状态,利用 Kaplan-Meier 生存分析共筛选出 3699 个基因和卵巢癌患者生存相关,进一步对 3699 个基因利用多因素 Cox 筛选共筛选出 25 个基因,可作为卵巢癌患者独立预后因素,通过分析结果显示发现 25 个基因 HR 值均 < 1 ,表明上述基因为卵巢癌患者的独立预后保护因素;最后通过 TCGA 和 GTE_x 数据库联合分析,共筛选出 8083 个差异基因。根据上述筛选条件,利用韦恩图对每一筛选条件所筛选出的基因进行取交集,得出共有两个基因满足上述条件,分别为 IL-18BP 和 AC083862.02(见图 3a)。利用 GEPIA 在线分析工具(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)显示 IL-18BP 与 PD-L1 的 mRNA 表达水平在卵巢癌中具有正相关(见图 3b)。



注：图 3a:经相关性、临床预后及差异基因筛选基因；

图 3b:TCGA 数据库 IL-18BP 与 CD274 mRNA 表达水平相关性分析。

图 3 卵巢癌中筛选和 PD-L1 表达相关且与预后相关的基因

2.5 IL-18BP 和 PD-L1 对卵巢癌患者预后的综合分析 同时分析 TCGA 数据库中卵巢癌患者中 IL-18BP 和 PD-L1 的表达,按照 IL-18BP 和 PD-L1 各自中位值可将卵巢癌患者分为 4 组(见表 2),结合相应的总生存时间和生存状态通过 Kaplan-Meier 生存分析(见图 4),结果显示 IL-18BP 和 PDL1 均高表达组较 IL-18BP 和 PDL1 均低表达组生存时间显著延长 ($P < 0.05$)。

表 2 按照 IL-18BP 和 PD-L1 各自中位值将卵巢癌患者分组

组别	PD-L1 high	PD-L1 low
IL-18BP high	132(group 1)	36(group 2)
IL-18BP low	36(group 3)	132(group 4)

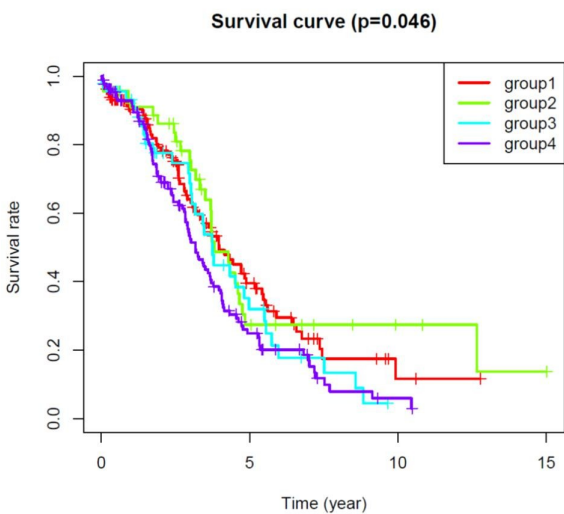


图 4 IL-18BP 与 PD-L1 表达对卵巢癌患者总生存的 KM 曲线分析

3 讨论

免疫系统和癌症之间的相互作用由复杂的生物信

号网络调控。尽管人们期望免疫系统会根据其独特的突变和适应特征,自动将癌细胞定义为“外来者”细胞并将其清除,然而免疫系统和癌症之间最重要的自然平衡是“耐受性”,即癌细胞被视为“自己人”。这种耐受性由多种机制维持,包括调节性免疫细胞、免疫抑制性细胞因子和趋化因子,以及下调免疫功能的免疫检查点^[12-13]。PD-L1 是最常见的免疫检查点,与 PD-1 形成受体-配体对,是肿瘤微环境中主要的免疫检查点通路。虽然理论上阻断该通路可以提高免疫细胞对肿瘤细胞的识别并加以清除,但这种阻断并非对每一种类型的肿瘤或每一个患者都有效^[14]。已知除了 PD-L1,还有 CTLA4、IL-18BP 等几十个免疫检查点。

IL-18 是 IL-1 细胞因子家族的重要成员,介导 NLRP3 和 NLRP1 炎性小体下游的炎症反应^[15]。IL-18 是一种促炎和免疫调节细胞因子,其中还包括 IL-1 α 和 IL- β 、IL-33、IL-36 α 、IL- β 、 γ 、IL-1R α 、IL-36R α 和 IL-38^[16]。与该家族的其他成员一样,IL-18 需要被 Caspase-1 加工后成为活体形式。IL-18BP 是 IL-18 的可溶性抗体,最初是从人的尿液中被发现,在体外和体内阻断 IL-18 诱导的 IFN- γ 产生,表明 IL-18BP 是 IL-18 介导的免疫反应的天然负向调节因子^[17]。多项研究表明,IL-18BP 可以通过中和 IL-18 抑制其抗肿瘤作用^[18-19],提示 IL-18BP 具有促癌的作用。然而,我们在对卵巢癌的研究中发现,IL-18BP 对于卵巢癌患者可能起到一个保护作用,主要体现为它的表达与患者的生存率呈正相关性(见图 1b),并且可以作为独立保护性因素存在(见图 1c)。在分析 IL-18BP 与卵巢癌患者临床信息时发现,IL-18BP 的表达水平与卵巢癌的临床分期有关(见表 1)。以上结果均提示:在卵巢癌中,IL-18BP 可能是一个保护性因子。

PD-L1 是最常见的免疫检查点,与其配体 PD-1 结合可一定程度上抑制机体的细胞免疫反应,特别是可以造成肿瘤细胞逃脱免疫系统的监视和杀伤,也就是免疫逃避。大多数研究认为 PD-L1 是一种跨膜蛋白,主要表达在细胞膜上。但深入研究发现,PD-L1 不仅表达在细胞膜,还可能存在于外泌体和细胞微泡表面,甚至部分以游离形式存在,这些非细胞膜上的 PD-L1 统称为可溶性 PD-L1^[20]。虽然有报道称,阻断 PD-1 和 PD-L1 可以适当激活 NK 细胞和 CD8 阳性 T 细胞,提高对卵巢癌免疫治疗的效果^[10],但仍有报道称,Stat3 磷酸化介导的 PD-L1 入核却可以通过诱导包括肺癌、乳腺癌、肝癌以及卵巢癌在内的多种肿瘤细胞焦亡,显著增强抗肿瘤免疫应答^[21]。以上结果提示:PD-L1 在细胞内不同的定位决定其完全不同的生物学功能。我们利用生物信息学分析卵巢癌中与 PD-L1 的相关基因表达时,发现 IL-18BP 与 PD-L1 具有

最强的正相关性(见图 3b)。对卵巢癌患者的生存率分析发现,虽然 PD-L1 的表达高低对患者生存率有一定影响,但主要的影响因素还是 IL-18BP(见图 4)。我们设想 IL-18BP 的这种对卵巢癌的保护作用可能是细胞核内的 PD-L1 在发挥作用,在今后的研究中我们将继续利用分子生物学手段进行进一步的研究证明。

综上所述,与其它肿瘤不同的是,IL-18BP 对于卵巢癌患者可能起到一个保护作用,而这种保护作用决定于 PD-L1 在细胞中的定位。本研究提出的设想可能为解释 IL-18BP 在卵巢癌中的全新应用提供新的思路。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Nakamura K, Kassem S, Cleynen A, et al. Dysregulated IL-18 Is a Key Driver of Immunosuppression and a Possible Therapeutic Target in the Multiple Myeloma Microenvironment [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(4):634-648.
- [3] Zhou T, Damsky W, Weizman OE, et al. IL-18BP is a secreted immune checkpoint and barrier to IL-18 immunotherapy [J]. *Nature*, 2020, 583(7817):609-614.
- [4] Cocco C, Giuliani N, Dicarolo ED, et al. Interleukin-27 acts as multifunctional antitumor agent in multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(16):4188-4197.
- [5] Zorzoli A, Dicarolo ED, Cocco C, et al. Interleukin-27 inhibits the growth of pediatric acute myeloid leukemia in NOD/SCID/Il2rg^{-/-} mice [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(6):1630-1640.
- [6] Yoshimoto T, Morishima N, Mizoguchi I, et al. Antiproliferative activity of IL-27 on melanoma [J]. *J Immunol*, 2008, 180(10):6527-6535.
- [7] Chiba Y, Mizoguchi I, Mitobe K, et al. IL-27 enhances the expression of TRAIL and TLR3 in human melanomas and inhibits their tumor growth in cooperation with a TLR3 agonist poly(I:C) partly in a TRAIL-dependent manner [J]. *PloS one*, 2013, 8(10):e76159.
- [8] Ho MY, Leu SJ, Sun GH, et al. IL-27 directly restrains lung tumorigenicity by suppressing cyclooxygenase-2-mediated activities [J]. *J Immunol*, 2009, 183(10):6217-6226.
- [9] Carbotti G, Barisione G, Orenzo AM, et al. The IL-18 antagonist IL-18-binding protein is produced in the human ovarian cancer microenvironment [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(17):4611-4620.
- [10] Wan CX, Keany MP, Dong H, et al. Enhanced Efficacy of Simultaneous PD-1 and PD-L1 Immune Checkpoint Blockade in High-Grade Serous Ovarian Cancer [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(1):158-173.
- [11] Carbotti G, Barisione G, Airolidi I, et al. IL-27 induces the expression of IDO and PD-L1 in human cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41):43267-43280.
- [12] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4):252-264.
- [13] Pardoll D. Cancer and the Immune System: Basic Concepts and Targets for Intervention [J]. *Seminars Oncol*, 2015, 42(4):523-538.
- [14] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26):2443-2454.
- [15] Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, et al. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity [J]. *Immunity*, 2019, 50(4):778-795.
- [16] Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future [J]. *Immunity*, 2013, 39(6):1003-1018.
- [17] Kim SH, Eisenstein M, Reznikov L, et al. Structural requirements of six naturally occurring isoforms of the IL-18 binding protein to inhibit IL-18 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(3):1190-1195.
- [18] Carrascal MT, Mendoza L, Valcárcel M, et al. Interleukin-18 binding protein reduces b16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(2):491-497.
- [19] Kang JS, Bae SY, Kim HR, et al. Interleukin-18 increases metastasis and immune escape of stomach cancer via the downregulation of CD70 and maintenance of CD44 [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(12):1987-1996.
- [20] Daassi D, Mahoney KM, Freeman GJ. The importance of exosomal PDL1 in tumour immune evasion [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(4):209-215.
- [21] Hou J, Zhao R, Xia W, et al. PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(10):1264-1275.

收稿日期:2021-06-03;修回日期:2021-07-03