

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.02.009

· 综述 ·

白色念珠菌感染与口腔癌的关系

时洋洋, 周学东, 程磊, 任彪

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科,
四川 成都(610041)

【摘要】 口腔癌是头颈部最常见的癌症之一,严重影响患者生存质量和生活水平。白色念珠菌是口腔中最常见的机会性致病真菌,当宿主免疫功能低下时表现出致病性,容易引起念珠菌感染。近年来研究发现白色念珠菌感染与口腔癌关系密切,本文对口腔癌患者白色念珠菌感染的流行病学特点,以及白色念珠菌感染对口腔癌发生发展的影响及其机制研究进行综述。通过回顾相关文献发现:口腔癌患者白色念珠菌感染风险增加,白色念珠菌感染可能通过损伤口腔上皮、产生致癌物质、触发慢性炎症及辅助性T细胞17免疫反应等机制促进口腔癌的发生发展。然而目前这些机制的研究仍比较表浅,缺乏充足的直接证据,未来仍需进行大量研究,以期进一步明确白色念珠菌的促癌机制,为防治口腔癌提供新思路。

【关键词】 白色念珠菌; 口腔癌; 口腔上皮损伤; 亚硝胺; 乙醛; 慢性炎症; 辅助性T细胞17免疫反应

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)02-0119-05

【引用著录格式】 时洋洋,周学东,程磊,等.白色念珠菌感染与口腔癌的关系[J].口腔疾病防治,2021,29(2):119-123. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2021.02.009.

The relationship between *Candida albicans* infection and oral cancer SHI Yangyang, ZHOU Xuedong, CHENG Lei, REN Biao. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Conservative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: REN Biao, Email: renbiao@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501232

【Abstract】 Oral cancer is one of the most common cancers that occur in the head and neck and can seriously affect the life span and living standard of oral cancer patients. *Candida albicans* (*C. albicans*) is the most common opportunistic pathogenic fungus in the oral cavity, shows pathogenicity and easily causes *Candida* infection when the host's immune function is low. Recent studies have shown that *C. albicans* infection is closely related to oral cancer. This paper reviews the epidemiology of *C. albicans* infection in oral cancer patients, the influence of *C. albicans* infection on the occurrence and development of oral cancer and research on its mechanism. Existing studies have shown an increased risk of *C. albicans* infection in oral cancer patients, while *C. albicans* infection may promote the occurrence and development of oral cancer through mechanisms such as damaging the oral epithelium; producing carcinogens, including nitrosamine and acetaldehyde; and inducing a chronic inflammatory response and T helper cell 17 immune response. However, these mechanisms are still relatively superficial and lack sufficient direct evidence. In the future, additional in-depth studies are still needed to further clarify the cancer-promoting mechanisms of *C. albicans* and provide new ideas for the prevention and treatment of oral cancer.

【Key words】 *Candida albicans*; oral cancer; oral epithelial injury; nitrosamines; acetaldehyde; chronic inflammatory; T helper cell 17 immune response

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(2): 119-123.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81870778).

【收稿日期】 2020-07-07; **【修回日期】** 2020-09-31

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81870778)

【作者简介】 时洋洋, 学士, Email: evenyshi@163.com

【通信作者】 任彪, 副教授, 博士, Email: renbiao@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501232



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

口腔癌是头颈部最常见的癌症之一,严重影响患者生活水平。流行病学统计显示,中国是口腔癌的相对高发地区,近年来我国口腔癌的发病率和死亡率逐步上升,预计未来中国口腔癌的负担将更为沉重^[1]。研究表明,吸烟、饮酒、咀嚼槟榔、微生物感染、口腔卫生不良和复杂的全身状况等均是口腔癌的主要危险因素。其中,口腔微生物感染在口腔癌的发生发展中具有重要作用,目前已经发现口腔中某些细菌与病毒的感染与口腔癌的存在密切相关^[2-4],但较少研究分析了口腔微环境内的真菌,如白色念珠菌的感染在口腔癌形成和进展中的潜在影响。

白色念珠菌是口腔中最常见的机会性致病真菌,机体免疫功能低下时容易引起浅表的黏膜念珠菌病或严重的系统性念珠菌病。近年来研究发现白色念珠菌感染与口腔癌关系密切,一方面口腔癌患者免疫功能低下,白色念珠菌感染风险增加,影响预后;另一方面越来越多的研究发现白色念珠菌感染可能通过不同机制促进口腔癌的发生发展。本文将从口腔癌患者白色念珠菌感染的流行病学特征、白色念珠菌感染对口腔癌发生发展的影响及其机制研究等方面进行综述,以期更好地理解白色念珠菌和口腔癌变之间的关系,为深入研究提供理论支持。

1 口腔癌患者白色念珠菌感染的流行病学特点

目前研究公认口腔癌患者的念珠菌检出率增高,白色念珠菌是从口腔癌患者中分离出的主要念珠菌。对口腔鳞状细胞癌患者的口腔念珠菌菌群分析表明,与对照区相比,口腔鳞状细胞癌部位的生物膜中更容易分离出白色念珠菌^[5]。Perera等^[6]进一步验证了白色念珠菌是口腔鳞状细胞癌中最常检出及丰度最高的真菌。Mäkinen等^[7]研究也发现,白色念珠菌是口腔癌患者唾液样品中分离出的最常见的念珠菌物种。

尽管白色念珠菌是从口腔癌患者中分离出的主要念珠菌,但研究表明近年来口腔癌患者中非白色念珠菌属的检出比例也有所增加。Jain等^[8]发现与健康对照组相比,接受放疗或化疗的口腔癌患者中非白色念珠菌尤其是热带念珠菌的检出率增加。da Silva等^[9]则进一步发现用于治疗头颈部癌症的辐射增强了从癌症患者中分离出来的热带念珠菌的毒力。

上述研究表明,口腔癌症状状态及抗癌治疗能

够促进念珠菌特别是白色念珠菌的感染,使白色念珠菌感染成为口腔癌进展的继发现象。而继发的白色念珠菌感染又能够进一步促进口腔癌的进展,造成口腔癌发展的恶性循环,严重影响患者预后。

2 白色念珠菌感染对口腔癌发生发展的影响

越来越多的研究证实白色念珠菌感染可在一定程度上促进口腔癌的发生发展。O'Grady等^[10]将水溶性致癌物4-硝基喹啉-1-氧化物的口腔黏膜癌变模型与口腔黏膜念珠菌病模型相结合,检测白色念珠菌的促癌能力,结果发现念珠菌在促进口腔黏膜癌变方面与已知的癌诱导剂佛波-12,13-二癸酸盐的作用相似。这一动物研究证实了白色念珠菌促进口腔黏膜发生恶性转化的可能性。与此类似,Dwivedi等^[11]进行的动物实验研究也表明在以致癌物4-硝基喹啉-1-氧化物作为口腔肿瘤启动因子的小鼠感染模型中,白色念珠菌能够促进口腔上皮的癌变。此外,Alnuaimi等^[12]对口腔癌与非口腔癌患者口腔黏膜表面分离的白色念珠菌菌株进行基因鉴定,发现这些菌株的25S rDNA基因型存在明显差异,口腔癌患者中分离得到的白色念珠菌主要是基因型A型,而非口腔癌患者口腔中主要是基因型B型。这一研究表明白色念珠菌菌株的基因型多样性可能在口腔癌变中发挥作用,但特定基因型具体通过何种机制影响白色念珠菌的促癌作用还有待进一步研究。

3 白色念珠菌感染促进口腔癌发生发展的机制研究

目前普遍认为白色念珠菌可能通过损伤口腔上皮、产生致癌物质、触发慢性炎症、诱导辅助性T细胞17反应等机制促进口腔癌的发生发展,但这些机制的研究缺乏直接证据,还有待于进一步验证。

3.1 白色念珠菌感染导致口腔上皮细胞损伤

白色念珠菌主要通过凝集素样序列家族、菌丝壁蛋白等表面黏附素与上皮细胞受体结合,黏附于口腔上皮细胞^[13]。随后白色念珠菌通过诱导内吞及主动穿透两种机制侵袭口腔上皮。诱导内吞作用由真菌侵袭素与宿主上皮E-钙粘蛋白之间相互作用介导,上皮细胞产生伪足样结构,将念珠菌内吞进入上皮细胞;而主动穿透则是活的念珠菌凭借自身菌丝穿透力及产生的水解酶破坏宿主

上皮结构,形成通道利于菌株穿透^[14]。白色念珠菌侵袭宿主上皮层或黏膜下层后,继而诱导上皮细胞的凋亡和坏死。

最近研究发现,白色念珠菌菌丝相能分泌一种由ECE1基因编码的念珠菌素Candidalysin,可激活下游相应通路,与形成的菌丝一起促进组织侵袭和上皮损伤。同时念珠菌素还可激活与细胞生长、增殖、血管生成、分化和运动相关的几个主要免疫反应途径,这些都与口腔癌风险增加相关。由此可见这种念珠菌素在诱导口腔癌变的过程中发挥了一定作用^[15]。同时,白色念珠菌还可分泌特定的蛋白酶产生水解破坏作用,不仅有利于其对宿主上皮的侵袭,也有利于癌症细胞的转移和扩散^[16]。因此,白色念珠菌感染导致口腔上皮细胞损伤是其发挥促癌作用的一种可能机制。

3.2 白色念珠菌代谢产生致癌物质

现有研究表明,白色念珠菌代谢产生致癌物亚硝胺及乙醛,在口腔癌的发生发展中起一定作用。

3.2.1 亚硝胺 Krogh等^[17]证明白斑及口腔黏膜中分离出的大多数念珠菌菌株都具有亚硝化潜能,能够催化存在于多种食物中的N-苄基甲胺及口腔内其他细菌代谢生成的亚硝酸盐,生成致癌物N-亚硝基苄基甲胺。白色念珠菌产生的致癌物亚硝胺会与DNA结合形成带有碱基、磷酸残基或氢键位点的加合物,导致DNA复制编码错误或不规则,由此引发的点突变可能激活特定的癌基因,进而引发口腔癌的发展^[16]。但有研究表明白色念珠菌产生亚硝胺的直接致癌作用仍存在争议,可能是口腔黏膜的完整性破坏和吸烟等危险因素增强白色念珠菌的毒力,共同促进口腔癌变过程^[18]。

3.2.2 乙醛 白色念珠菌可分泌乙醇脱氢酶,将体内的乙醇代谢为致癌的乙醛,参与口腔癌的发病过程^[19]。乙醛可在口腔中产生异常DNA分子加合物,这种加合物能干扰正常DNA复制,导致点突变及染色体畸变,同时影响参与胞嘧啶甲基化和DNA修复的酶,促进原癌基因活化和影响细胞周期,可能导致癌症发展。此外,乙醛还可引起线粒体损伤,增加细胞凋亡,与谷胱甘肽结合间接增加活性氧的产生从而诱导DNA损伤,有利于癌症的进展^[20]。尽管目前认为白色念珠菌产生的乙醛有一定促癌作用,但白色念珠菌产生的乙醛在口腔中是否达到促癌浓度及其在口腔癌变过程中的具体作用机制仍不明确。

3.3 白色念珠菌感染诱导慢性炎症

慢性炎症已被证明在癌症的起始、侵袭、转移等不同阶段发挥作用^[21]。炎症和癌症之间的联系有内外两种途径:外在途径指肿瘤微环境或慢性炎症导致癌症的发展;内在途径指发生获得性的遗传改变触发肿瘤的发展^[20]。念珠菌持续的上皮黏膜定殖或感染也可触发慢性炎症状态,白色念珠菌导致的慢性炎症状态在口腔癌进展中的可能机制如下。

白色念珠菌黏附识别宿主细胞后,启动PI3K/AKT/mTOR信号通路,进而激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路,促进多种炎性相关基因的表达,在口腔良恶性疾病之间起到联系作用^[22]。

白色念珠菌与Toll样受体和NF- κ B之间的联系,可能是其影响口腔癌发展的另一种潜在机制^[16]。白色念珠菌黏附宿主细胞后,某些病原相关分子模式如O-连接甘露聚糖、磷脂酶等可以与Toll样受体结合,激活Toll样受体-MyD88信号通路,其下游作为转录因子及肿瘤启动子的NF- κ B对此信号通路作出响应^[23],进而激活编码炎症细胞因子和酶的基因。此外,最近研究还发现在侵袭性白色念珠菌感染过程中,一种小分泌蛋白Sel1也可触发TLR2/4依赖性炎症反应,继而激活NF- κ B、丝裂原激活的蛋白激酶/MAP激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,导致促炎细胞因子和趋化因子的表达^[24]。

白色念珠菌感染宿主后产生的这些细胞因子及炎症介质可能在肿瘤的发生发展中起到一定作用。细胞因子可与特定的细胞表面受体相互作用,向参与细胞增殖的靶基因发出信号,影响肿瘤细胞存活、新生血管生成和肿瘤细胞向基质的迁移。目前与口腔癌研究较为密切的炎症介质主要包括环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)。其中COX-2或外源性PGE2的过表达已被证明可通过激活口腔癌细胞表面的PGE受体等增加口腔癌细胞的迁移^[25]。MMPs则被认为负责细胞外基质的降解,有助于白色念珠菌的侵袭、肿瘤的生长和浸润^[26]。

白色念珠菌感染后,炎症和癌症之间联系的内在途径也可能发挥作用,即慢性炎症可能引起获得性的遗传改变,导致相关基因的突变,促进癌症进程^[27]。尽管目前国内外学者普遍认为炎症与

肿瘤的发生发展之间存在必要联系,但白色念珠菌导致的慢性炎症状态究竟如何促进口腔癌的发生发展仍不明确,需要进一步的深入研究。

3.4 白色念珠菌侵袭后诱导辅助性T细胞(Th helper cell,Th)17反应

白色念珠菌黏附、识别宿主后,激活转录因子NF- κ B,NF- κ B信号介导的基因转录导致促炎细胞因子的分泌,以及抗原呈递细胞表面共刺激分子的上调,将天然T细胞诱导和分化为不同的Th谱系,进而激活Th17细胞和Th17反应^[28]。Th17细胞激活后,产生白细胞介素-17A(interleukin-17A)、IL-17F、IL-21、IL-22和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子^[29]。IL-17作为Th17细胞产生的标志性细胞因子,其作用具有双面性。一方面IL-17是抵抗白色念珠菌感染所必需的细胞因子,在针对白色念珠菌感染的免疫应答中起重要作用^[28];另一方面,IL-17能刺激IL-6和血管内皮细胞生长因子-A(vascular endothelial cell growth factor -A,VEGF-A)产生,从而促进口腔癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[30]。除了对肿瘤直接作用外,IL-17还可以通过招募中性粒细胞间接产生促癌作用。现有研究已经表明中性粒细胞可重塑肿瘤微环境、调节细胞功能和信号转导,提供潜在的生物标志物,促进肿瘤进展、转移,在口腔癌的发生发展中具有重要影响^[31]。

由此可见,虽然白色念珠菌侵袭诱导的Th17反应是主要的抗真菌免疫反应,这一反应过程同样可能在促进口腔癌变的机制中发挥某些关键作用。但目前关于IL-17与口腔癌的研究相对较少,白色念珠菌感染激活的Th17反应究竟如何具体影响口腔癌变过程仍不十分清楚,有待于进一步的研究。

4 小 结

早期学者们单纯认为癌症状态容易引起念珠菌感染,白色念珠菌是从口腔癌患者中分离出的主要念珠菌。但近年来研究表明白色念珠菌感染可能通过损伤口腔上皮、产生致癌物质、诱导慢性炎症及Th17反应等机制促进口腔癌的发生发展。这些机制的提出有助于为研究白色念珠菌与口腔癌的相互关系提供新的研究方向和思路,具有重要意义。但是,目前这些机制的研究仍比较表浅,缺乏充足的直接证据,同时也不清楚白色念珠菌是否存在其他可能机制影响口腔癌的发生发展。因此,若想突破性地解决白色念珠菌感染与口腔

癌之间的相互影响问题,更好地防治念珠菌病,寻找白色念珠菌感染途径中的特定靶点有针对性的防治口腔癌变,仍需要大量深入的研究。

【Author contributions】 Shi YY wrote and revised the article. Zhou XD, Cheng L, Ren B selected the topic and guided the writing of the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Zhang LW, Li J, Cong X, et al. Incidence and mortality trends in oral and oropharyngeal cancers in China, 2005 - 2013[J]. Cancer Epidemiol, 2018, 57: 120-126. doi: 10.1016/j.canep.2018.10.014.
- [2] Liu S, Zhou X, Peng X, et al. *Porphyromonas gingivalis* promotes immunoevasion of oral cancer by protecting cancer from macrophage attack [J]. J Immunol, 2020, 205(1): 282-289. doi: 10.4049/jimmunol.1901138.
- [3] Wang Y, Liu S, Li B, et al. *Staphylococcus aureus* induces COX-2-dependent proliferation and malignant transformation in oral keratinocytes [J]. J Oral Microbiol, 2019, 11(1): 1643205. doi: 10.1080/20002297.2019.1643205.
- [4] Lucchese A. Viruses and oral cancer: crossreactivity as a potential Link[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2015, 15(10): 1224-1229. doi: 10.2174/1871520615666150716105654.
- [5] Berkovits C, Tóth A, Szenzenstein J, et al. Analysis of oral yeast microflora in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Springerplus, 2016, 5(1): 1257. doi: 10.1186/s40064-016-2926-6.
- [6] Perera M, Al-Hebshi NN, Perera I, et al. A dysbiotic mycobiome dominated by *Candida albicans* is identified within oral squamous-cell carcinomas[J]. J Oral Microbiol, 2017, 9(1): 1385369. doi: 10.1080/20002297.2017.1385369.
- [7] Mäkinen A, Nawaz A, Mäkitie A, et al. Role of Non-*Albicans candida* and *candida albicans* in oral squamous cell cancer patients [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2018, 76(12): 2564-2571. doi: 10.1016/j.joms.2018.06.012.
- [8] Jain M, Shah R, Chandolia B, et al. The oral carriage of *candida* in oral cancer patients of Indian origin undergoing radiotherapy and/or chemotherapy[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(2): ZC17-ZC20. doi: 10.7860/JCDR/2016/15702.7180.
- [9] da Silva EM, Mansano ESB, Miazima ES, et al. Radiation used for head and neck cancer increases virulence in *Candida tropicalis* isolated from a cancer patient [J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 783. doi: 10.1186/s12879-017-2879-6.
- [10] O'Grady JF, Reade PC. *Candida albicans* as a promoter of oral mucosal neoplasia[J]. Carcinogenesis, 1992, 13(5): 783 - 786. doi: 10.1093/carcin/13.5.783.
- [11] Dwivedi PP, Mallia S, Dongari-Bagtzoglou A. A novel immunocompetent murine model for *Candida albicans*-promoted oral epithelial dysplasia[J]. Med Mycol, 2009, 47(2): 157 - 167. doi: 10.1080/13693780802165797.
- [12] Alnuaimi AD, Wiesenfeld D, O'brien-Simpson NM, et al. Oral *candida* colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: a matched case-control

- study[J]. Oral Oncol, 2015, 51(2): 139 - 145. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.008.
- [13] Lipke PN. What we do not know about fungal cell adhesion molecules[J]. J Fungi (Basel), 2018, 4(2): 59. doi: 10.3390/jof4020059.
- [14] Swidergall M, Filler SG. Oropharyngeal candidiasis: fungal invasion and epithelial cell responses[J]. PLoS Pathog, 2017, 13(1): e1006056. doi: 10.1371/journal.ppat.1006056.
- [15] Engku Nasrullah Satiman EAF, Ahmad H, Ramzi AB, et al. The role of *Candida albicans* candidalysin ECE1 gene in oral carcinogenesis[J]. J Oral Pathol Med, 2020, 49(9): 835-841. doi: 10.1111/jop.13014.
- [16] Mohd Bakri M, Mohd Hussaini H, Rachel Holmes A, et al. Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Microbiol, 2010, 2(1): 5780. doi: 10.3402/jom.v2i0.5780.
- [17] Krogh P. The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation[J]. Acta Odontol Scand, 1990, 48(1): 85 - 88. doi: 10.3109/00016359009012738.
- [18] Sanjaya PR, Gokul S, Gururaj PB, et al. Candida in oral pre-cancer and oral cancer[J]. Med Hypotheses, 2011, 77(6): 1125-1128. doi: 10.1016/j.mehy.2011.09.018.
- [19] Stornetta A, Guidolin V, Balbo S. Alcohol-Derived acetaldehyde exposure in the oral cavity[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(1): 20. doi: 10.3390/cancers10010020.
- [20] Ramirez-Garcia A, Rementeria A, Aguirre-Urizar JM, et al. Candida albicans and cancer: Can this yeast induce cancer development or progression?[J]. Crit Rev Microbiol, 2016, 42(2): 181-193. doi: 10.3109/1040841X.2014.913004.
- [21] Munn LL. Cancer and inflammation[J]. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med, 2017, 9(2): e1370. doi: 10.1002/wsbm.1370.
- [22] Sonis ST, Amaral Mendes R. Could the PI3K canonical pathway be a common Link between chronic inflammatory conditions and oral carcinogenesis?[J]. J Oral Pathology & Medicine, 2016, 45(7): 469-474. doi: 10.1111/jop.12436.
- [23] Liu J, Geng F, Sun H, et al. *Candida albicans* induces TLR2/MyD88/NF- κ B signaling and inflammation in oral lichen planus-derived keratinocytes[J]. J Infect Dev Ctries, 2018, 12(9): 780-786. doi: 10.3855/jidc.8062.
- [24] Wang W, Deng Z, Wu H, et al. A small secreted protein triggers a TLR2/4-dependent inflammatory response during invasive *Candida albicans* infection[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 1015. doi: 10.1038/s41467-019-08950-3.
- [25] Nasry WHS, Rodriguez-Lecompte JC, Martin CK. Role of COX-2/PGE2 mediated inflammation in oral squamous cell carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2018, 10(10): 348. doi: 10.3390/cancers10100348.
- [26] Tampa M, Mitran M, Mitran C, et al. Mediators of inflammation - A potential source of biomarkers in oral squamous cell carcinoma [J]. J Immunol Res, 2018: 1061780. doi: 10.1155/2018/1061780.
- [27] Terayama Y, Matsuura T, Ozaki K. Lack of correlation between aberrant p16, RAR- β 2, TIMP3, ERCC1, and BRCA1 protein expression and promoter methylation in squamous cell carcinoma accompanying *Candida albicans* - induced inflammation[J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159090. doi: 10.1371/journal.pone.0159090.
- [28] Richardson JP, Moyes DL. Adaptive immune responses to *Candida albicans* infection[J]. Virulence, 2015, 6(4): 327 - 337. doi: 10.1080/21505594.2015.1004977.
- [29] Mengesha BG, Conti HR. The role of IL-17 in protection against mucosal candida infections[J]. J Fungi (Basel), 2017, 3(4): 52. doi: 10.3390/jof3040052.
- [30] Lee MH, Tung-Chieh CJ, Liao CT, et al. Interleukin 17 and peripheral IL-17-expressing T cells are negatively correlated with the overall survival of head and neck cancer patients[J]. Oncotarget, 2018, 9(11): 9825-9837. doi: 10.18632/oncotarget.23934.
- [31] Liang W, Ferrara N. The complex role of neutrophils in tumor angiogenesis and metastasis[J]. Cancer Immunol Res, 2016, 4(2): 83-91. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0313.

(编辑 罗燕鸿)



官网



公众号