

香菇多糖通过IL-6/STAT3通路对AOM/DSS诱导结肠炎相关结直肠癌的抑制作用及机制

刘俊杰, 梁家, 庞天舒, 薛佳龙, 刘德纯

Inhibitory Effect and Mechanism of Lentinan on Colitis-Associated Colorectal Cancer Induced by AOM/DSS Through IL-6/STAT3 Pathway

LIU Junjie, LIANG Jia, PANG Tianshu, XUE Jialong, LIU Dechun

Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital (College of Clinical Medicine) of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

Corresponding Author: LIU Dechun, E-mail: liudechun_1@126.com

Abstract: Objective To investigate the inhibitory effect and mechanism of lentinan on colitis-associated colorectal cancer (CAC) induced by azomethane (AOM)/dextran sulfate sodium salt (DSS) through the IL-6/STAT3 pathway. **Methods** C57BL/6 mice were randomly divided into a control group, a model group, a low-dose group (0.865 mg/kg lentinan), a medium-dose group (1.73 mg/kg lentinan), and a high-dose group (3.46 mg/kg lentinan). Except the control group, CAC was induced by AOM/DSS in the other groups, and corresponding drugs were injected intraperitoneally during the modeling process. Body mass, disease activity index (DAI) score, colon length, and tumor number were compared among all groups. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the pathological morphology of colon. ELISA was utilized to detect the IL-6, IL-1 β , and IL-18 contents in serum. Western blot analysis was conducted to detect the expression levels of IL-6, p-STAT3, and c-Myc in colon tissues. **Results** The tumor number, DAI score, serum IL-6, IL-1 β , and IL-18 contents and the expression levels of IL-6, p-STAT3, and c-Myc in the colon tissue of the model group were higher than those of the control group, while the body mass and colon length were lower than those of the control group ($P < 0.05$). The pathological morphology of colon tissues showed adenocarcinoma formation. After different doses of lentinan intervention, the tumor number, DAI score, serum IL-6, IL-1 β , and IL-18 contents and the expression levels of IL-6, p-STAT3, and c-Myc in colon tissues were all lower than those in the model group, while body mass and colon length were higher than those in the model group ($P < 0.05$). The pathological morphology of colon tissues showed adenomas of different grades but no adenocarcinoma was found. **Conclusion** Lentinan inhibits CAC formation, and its anticancer effect is related to the inhibition of the IL-6/STAT3 pathway.

Key words: Lentinan; Colitis-associated colorectal cancer; IL-6; STAT3

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 研究香菇多糖通过白细胞介素6/信号转导及转录激活蛋白3 (IL-6/STAT3) 通路对偶氮甲烷 (AOM)/葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导结肠炎相关结直肠癌 (CAC) 的抑制作用及机制。方法 C57BL/6小鼠随机分为对照组、模型组、低剂量组 (0.865 mg/kg香菇多糖)、中剂量组 (1.73 mg/kg香菇多糖)、高剂量组 (3.46 mg/kg香菇多糖)。除对照组外, 其余各组采用AOM/DSS诱导CAC, 造模过程中给予相应药物腹腔注射干预。比较各组小鼠体质量、疾病活动度 (DAI) 评分、结肠长度、肿瘤数目, 苏木精伊红染色观察结肠组织病理形态, ELISA法检测血清中IL-6及IL-1 β 、IL-18含量, Western blot检测结肠组织中IL-6、p-STAT3、c-Myc表达。结果 模型组肿瘤数目、DAI评分、血清IL-6、IL-1 β 、IL-18含量及结肠组织中IL-6、p-STAT3、c-Myc的表达水平均高于对照组, 体质量、结肠长度低于对照组 ($P < 0.05$), 病理形态显示结肠组织可见腺癌形成; 不同剂量香菇多糖干预后, 肿瘤数目、DAI评分、血清IL-6、IL-1 β 、IL-18含量及结肠组织中IL-6、p-STAT3、c-Myc的表达水平均低于模型组, 体质量、结肠长度高于模型组 ($P < 0.05$), 病理形态显示结肠组织可见不同级别腺瘤, 未出现腺癌。结论 香菇多糖抑制CAC的形成, 其抑癌作用与抑制IL-6/STAT3通路有关。

收稿日期: 2024-04-17; 修回日期: 2024-09-19

作者单位: 471000 洛阳, 河南科技大学临床医学院 (第一附属医院) 胃肠外科

通信作者: 刘德纯 (1968-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究, E-mail: liudechun_1@126.com, ORCID: 0009-0003-1635-1884

作者简介: 刘俊杰 (1997-), 男, 硕士在读, 医师, 主要从事胃肠道肿瘤方面的研究, ORCID: 0009-0000-0903-6550

其抑癌作用与抑制IL-6/STAT3通路有关。

关键词: 香菇多糖; 结肠炎相关结直肠癌; 白细胞介素-6; 信号转导及转录激活蛋白3

中图分类号: R735.3⁺5

开放科学(资源服务)

标识码(OSID):



0 引言

结肠炎相关结直肠癌 (Colitis-associated cancer, CAC) 是炎症性肠病的严重并发症, 慢性炎症反应在CAC的发生发展中起关键作用^[1-2]。偶氮甲烷 (Azomethane, AOM) /葡聚糖硫酸钠 (Dextran sulfate sodium salt, DSS) 诱导CAC是常用的CAC动物模型, 一项动物实验结果显示, 炎症反应通路白细胞介素6 (Interleukin-6, IL-6) /信号转导及转录激活蛋白3 (Signal transducer and activator of transcription-3, STAT3) 在AOM/DSS诱导CAC小鼠模型促进“炎-癌转化”、诱导细胞癌变^[3]。因此, 针对IL-6/STAT3通路的“炎-癌转化”进行干预对CAC的防治具有重要意义。香菇多糖是从香菇中分离得到的一类葡聚糖多糖, 具有抑制炎症反应、调节免疫、抗肿瘤等多种活性^[4-5], 其用于胰腺癌干预能够通过抑制IL-6/STAT3通路发挥抗癌作用^[6], 而香菇多糖用于CAC的防治作用并不明确。因此, 本研究拟使用AOM/DSS诱导的CAC模型小鼠, 对香菇多糖通过IL-6/STAT3通路的抑癌作用及分子机制展开探索。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级雄性C57BL/6小鼠购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 6~8周龄、体质量 (20±2) g, 本动物实验方案经医院伦理委员会审核, 批准号: [2022]伦审批第026号。

1.2 主要试剂与仪器

AOM和DSS购自美国Sigma公司, 小鼠隐血检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所, IL-6及IL-1 β 、IL-18的酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测试剂盒购自武汉博士德生物工程公司, 聚丙烯酰胺凝胶配置试剂购自上海碧云天生物科技研究所, 所用一抗购自美国Abcam公司。多功能酶标仪购自美国Bio-tek公司, 凝胶成像分析仪购自美国Bio-rad公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及处理 75只C57BL/6小鼠随机分为5组, 每组15只, 包括对照组、模型组以及低剂量、中剂量、高剂量香菇多糖组。除对照组外, 其余各组参照文献^[7]进行AOM/DSS诱导CAC建模, 方法如下: 单次进行10 mg/kg AOM腹腔注射, 1周后进行DSS给药, 具体为2%DSS饮水1周序贯正常饮水2周为一个循环, 共进行三个循环; 对照组进行正常饮水。低剂量组、中剂量组、高剂量组从第一次给予DSS饮水当日开始进行治疗, 分别给予0.865、1.730、3.460 mg/kg香菇多糖腹腔注射, 1次/日, 直

至建模完成; 对照组和模型组给予相等剂量0.9%氯化钠溶液腹腔注射, 1次/日, 直至建模完成。治疗完成后, 每组取8只动物, 禁食24 h后进行取材及检测。

1.3.2 体质量及疾病活动度 (DAI) 的观察 治疗过程中, 每周测量小鼠体质量, 观察大便性状及出血情况, 从体重下降、大便性状、大便隐血/肉眼血便三个方面进行DAI的评价。

1.3.3 结肠形态的观察 处死小鼠并开腹, 解剖分离结肠并测量长度, 观察肿瘤形成情况并计数。

1.3.4 结肠组织病理形态的检测 取对照组的结肠组织及其他各组带有肿瘤的结肠组织, 0.9%氯化钠溶液清洗后在4%多聚甲醛中固定, 然后进行石蜡包埋并制作病理切片, HE染色后在显微镜下观察病理变化。

1.3.5 细胞因子含量的检测 处死前拆除眼球取血, 室温静置10 min后离心分离血清, 采用ELISA试剂盒检测IL-6及IL-1 β 、IL-18的含量。

1.3.6 蛋白表达水平的检测 取对照组的结肠组织及其他各组带有肿瘤的结肠组织, 在裂解液中匀浆, 匀浆液离心分离蛋白, 测定蛋白浓度并将30 μ g蛋白加入聚丙烯酰胺凝胶中, 电泳后转膜, 完成转膜后, 将膜放入IL-6 (稀释比例1:1 000)、STAT3 (稀释比例1:600)、p-STAT3 (稀释比例1:500)、c-Myc (稀释比例1:1 000), 4℃孵育过夜。次日, 清洗后将膜放入HRP-山羊抗兔IgG (稀释比例1:5 000) 室温孵育2 h。再次洗膜后, 在凝胶成像系统中对蛋白进行显影, Image J软件对蛋白表达水平进行定量分析。

1.4 统计学方法

SPSS24.0软件对实验数据进行统计学处理, 计量资料按照均数±标准差描述, 均符合正态分布并采用单因素方差分析进行多组间比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠一般情况的比较

对照组小鼠全部存活, 模型组、低剂量组、中剂量组、高剂量组分别存活8、12、14、14只。各组小鼠治疗第1~2周时的体质量差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗第3~9周时, 模型组小鼠的体质量低于对照组, 低剂量组、中剂量组、高剂量组的体质量高于模型组 (均 $P<0.001$), 而不同剂量组之间体质量的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

治疗第1周时, 各组小鼠的DAI评分差异无统

计学意义 ($P>0.05$)；治疗第2周起，模型组小鼠的DAI评分高于对照组 (均 $P<0.001$)，低剂量组、中剂量组、高剂量组的DAI评分低于模型组 (均 $P<0.001$)，而不同剂量组之间DAI评分的差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见图1。

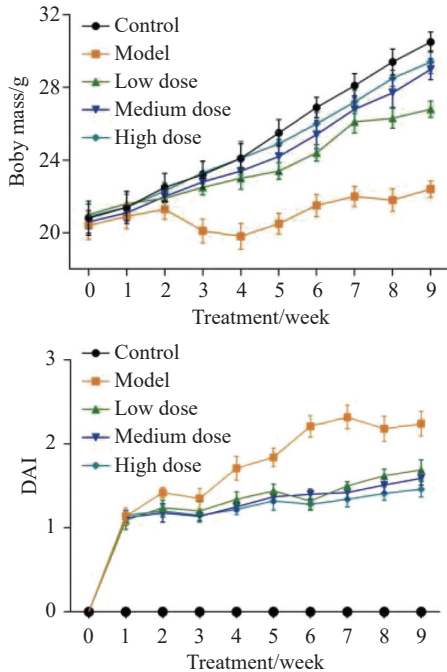


图1 各组小鼠体质量及DAI评分的比较
Figure 1 Comparison of body weight and disease activity index (DAI) score of mice among all groups

2.2 各组小鼠肿瘤数目及结肠长度的比较

模型组小鼠的肿瘤数目高于对照组 ($P<0.001$)，结肠长度低于对照组 ($P<0.001$)；低剂量组、中剂量组、高剂量组的肿瘤数目低于模型组 ($P=0.013$ 、 <0.001 、 <0.001)，结肠长度高于模型组 (均 $P<0.001$)且香菇多糖剂量越高，肿瘤数目越少，结肠长度越长，见图2、表1。

2.3 各组小鼠结肠组织病理形态的比较

对照组小鼠结肠组织内腺体排列整齐，无炎症反应细胞浸润；模型组小鼠结肠组织内细胞排列混乱、可见炎症反应细胞浸润，有腺癌形成；低剂量组、中剂量组、高剂量组结肠组织HE染色可见正常腺体结构、炎症反应细胞浸润减少，未见腺癌，可见不同级别腺瘤形成，见图3。



图2 各组小鼠结肠组织的大体形态
Figure 2 General morphology of colon tissues in each group

2.4 各组小鼠血清中IL-6及其他炎性反应细胞因子的比较

模型组小鼠血清中IL-6、IL-1 β 、IL-18的含量高于对照组 (均 $P<0.001$)，低剂量组、中剂量组、高剂量组小鼠血清中IL-6、IL-1 β 、IL-18的含量低于模型组 (均 $P<0.001$)，且香菇多糖剂量越高，血清中IL-6、IL-1 β 、IL-18的含量越低，见表2。

2.5 各组小鼠结肠组织中IL-6、p-STAT3、c-Myc表达的比较

IL-6、p-STAT3及c-Myc在模型组小鼠结肠组织中的表达水平高于对照组 (均 $P<0.001$)，在不同剂量香菇多糖组小鼠结肠组织中的表达水平均低于模型组 (均 $P<0.001$)，且香菇多糖剂量越高，结肠组织中IL-6、p-STAT3及c-Myc的表达水平越低，见图4。

3 讨论

CAC发病的基本路径是“炎症反应-异常隐窝-腺瘤-腺癌”，慢性炎症反应在该路径中起“炎-癌转化”的推动作用，持续炎症反应刺激可导致肠黏膜微环境中原癌基因表达激活、抑癌基因表达失活并导致细胞癌变^[8-9]。AOM和DSS是诱导CAC的两步式肿瘤模型，被广泛应用于CAC发病机制及治疗手段的研究^[10]。本实验采用AOM/DSS诱导的CAC模型小鼠对香菇多糖治疗CAC的作用及机制展开研究。

香菇多糖具有广泛的生物学活性，包括抗炎、抗肿瘤、免疫调节、抗病毒等^[11-12]。相关的研究资料表明，香菇多糖对多种恶性肿瘤细胞的增殖、迁

表1 各组小鼠肿瘤数目及结肠长度的比较($n=8$)
Table 1 Comparison of tumor number and colon length in mice among all groups ($n=8$)

Groups	Tumor number	Colon length (cm)
Control	0	8.61 $\pm$ 0.67
Model	2.52 $\pm$ 0.61 [*]	5.47 $\pm$ 0.33 [*]
Low dose	2.04 $\pm$ 0.36 [#]	7.01 $\pm$ 0.46 [#]
Medium dose	1.67 $\pm$ 0.29 [#]	7.62 $\pm$ 0.59 ^{#a}
High dose	1.25 $\pm$ 0.17 [#]	8.04 $\pm$ 0.61 ^{#ab}

Notes: ^{*}: $P<0.05$, compared with the control group; [#]: $P<0.05$, compared with the model group; ^a: $P<0.05$, compared with the low dose group; ^b: $P<0.05$, compared with the medium dose group.

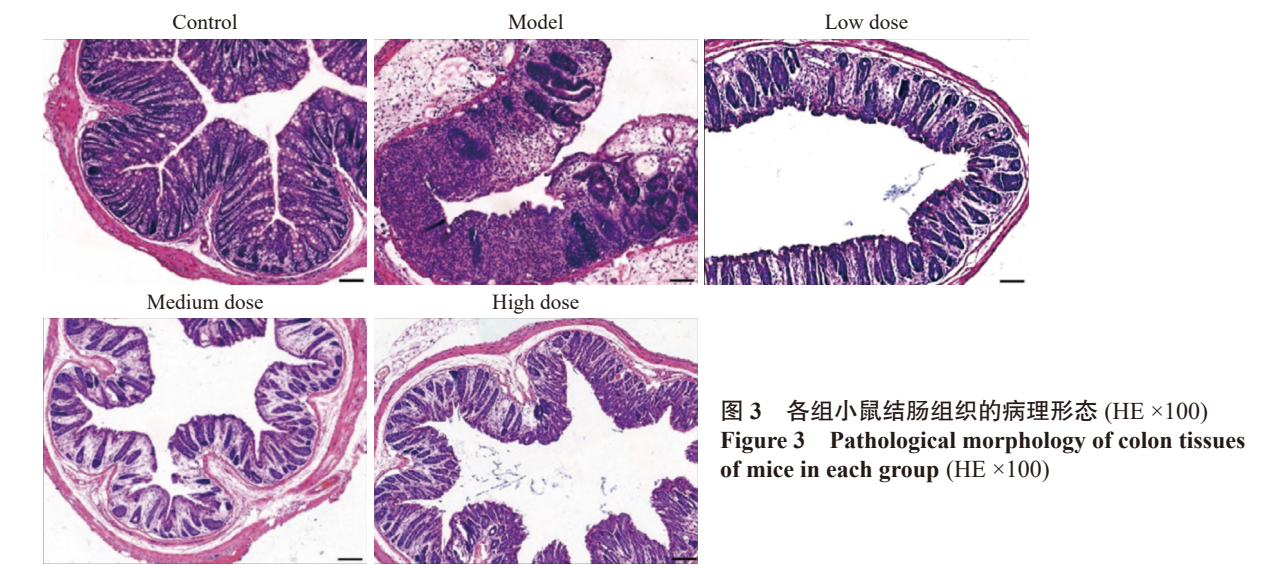


表 2 各组小鼠血清中IL-6及其他炎症反应细胞因子的比较(n=8)

Table 2 Comparison of IL-6 and other inflammatory cytokines in serum of mice among all groups (n=8)

Groups	IL-6 (ng/ml)	IL-1β (pg/ml)	IL-18 (pg/ml)
Control	21.58±3.57	47.48±5.68	40.37±4.23
Model	51.37±6.12*	142.57±16.03*	151.44±14.98*
Low dose	40.37±3.86#	107.41±12.74#	114.57±12.54#
Medium dose	33.58±3.14#a	86.77±7.24#a	90.32±8.39#a
High dose	26.62±2.67#ab	60.32±4.86#ab	69.57±5.23#ab

Notes: IL-6: interleukin-6; IL-1β: interleukin-1β; IL-18: interleukin-18.
*: $P<0.05$, compared with the control group; #: $P<0.05$, compared with the model group; a: $P<0.05$, compared with the low dose group; b: $P<0.05$, compared with the medium dose group.

移、侵袭具有抑制作用，对癌细胞的凋亡具有促进作用^[13-14]。慢性炎症反应推动的“炎-癌转化”在CAC发病中发挥重要作用，香菇多糖用于CAC的干预能够预期发挥抗炎及抗癌作用，进而预防CAC的发生^[15-16]。本研究AOM/DSS诱导CAC的建模过程中给予香菇多糖腹腔注射治疗，治疗后小鼠的一般状况明显改善，结肠组织的肿瘤数目明显减少，病理

形态中炎症反应细胞浸润减少且未见腺癌、可见不同级别腺瘤，提示香菇多糖能够有效抑制CAC的发生发展，从病理形态中炎症反应细胞浸润减少推测减轻慢性炎症反应、阻断“炎-癌转化”可能是香菇多糖发挥抑制CAC作用的相关机制。

相关研究表明，炎症细胞因子IL-6是链接炎症反应与肿瘤的关键因子，既参与炎症反应的调控、对IL-1β及IL-18等促炎因子的生成和释放具有促进作用，也参与恶性肿瘤生物学行为的调控、具有促癌活性^[17-18]。炎症反应性肠病患者及动物模型中IL-6表达均增加，抑制IL-6表达显著改善肠黏膜的炎症反应^[19]；结直肠癌患者及细胞株中IL-6表达也增加，IL-6对结直肠癌细胞的增殖、迁移、侵袭具有促进作用^[20]。以上结果提示IL-6同时参与炎症反应性肠病及结直肠癌的发生发展。CAC相关的研究显示，IL-6对CAC发生发展过程中的“炎-癌转化”具有促进作用。本研究中，CAC模型小鼠血清中IL-6的含量均显著增加，与既往相关研究结果一致；香菇多糖治疗后，CAC小鼠的血清IL-6含量降低，同时受到IL-6调控的IL-1β及IL-18含量也降低，提示香

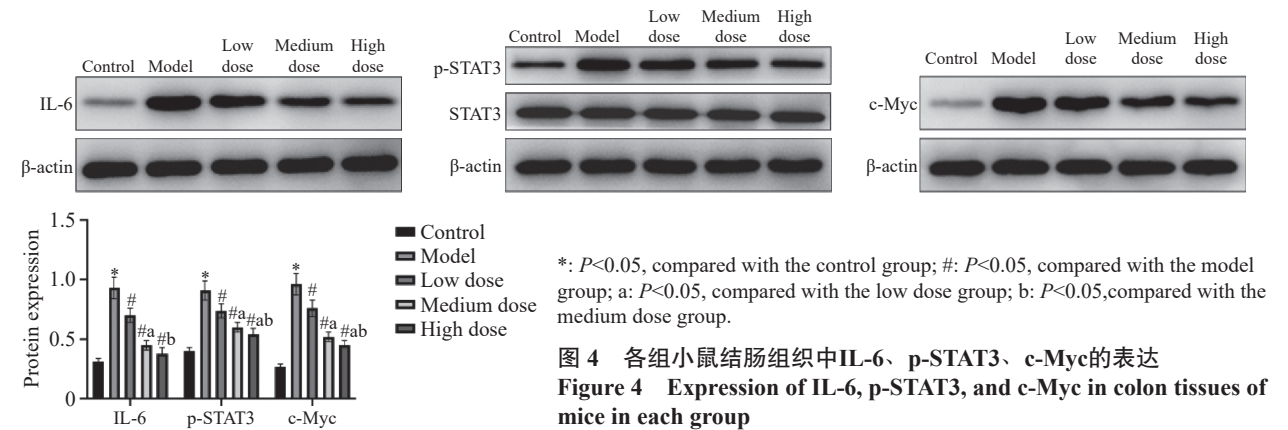


图 4 各组小鼠结肠组织中IL-6、p-STAT3、c-Myc的表达
Figure 4 Expression of IL-6, p-STAT3, and c-Myc in colon tissues of mice in each group

菇多糖用于CAC的治疗减少IL-6、抑制炎症反应,进而可能抑制IL-6在CAC发生发展过程中促进“炎-癌转化”的作用。

“炎-癌转化”过程中慢性炎症反应的促癌作用与其影响癌基因表达相关,IL-6促进CAC发生发展的作用与IL-6/STAT3信号通路相关。IL-6能够刺激STAT3发生磷酸化, p-STAT3可进入细胞核并发挥转录调控作用^[6,17]。原癌基因c-Myc是受STAT3调控的靶基因之一,过度表达的c-Myc能够加速细胞周期、促进细胞异常增殖,最终诱发细胞癌变。本研究中,CAC小鼠结肠组织中IL-6、p-STAT3、c-Myc的表达水平均增加,与既往研究中IL-6/STAT3/c-Myc轴参与CAC发生发展、介导“炎-癌转化”的实验结果吻合。目前已知香菇多糖在胰腺癌、肺腺癌中的抗癌作用与抑制IL-6/STAT3通路有关,本研究使用香菇多糖治疗CAC模型小鼠使结肠组织中IL-6、p-STAT3、c-Myc的表达水平降低,表明香菇多糖对CAC发生发展过程中IL-6/STAT3/c-Myc通路的激活具有抑制作用,这可能是香菇多糖发挥CAC治疗作用的相关分子机制。

综上所述,香菇多糖对CAC的发生发展具有抑制作用,抑制IL-6/STAT3/c-Myc通路介导的“炎-癌转化”可能是香菇多糖发挥CAC治疗作用的相关分子机制。本研究的局限之处在于对香菇多糖分子机制的研究不够深入,未设计针对IL-6/STAT3/c-Myc通路的逆转实验,今后应采用慢病毒或腺相关病毒注射的方式激活IL-6/STAT3/c-Myc通路,进而逆转香菇多糖抑制CAC的作用,以此观察香菇多糖通过IL-6/STAT3/c-Myc通路抑制CAC。

利益冲突声明:

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 715-730. e3.
- [2] Li W, Zhao T, Wu D, *et al.* Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: Mechanisms, Surveillance and Chemoprevention[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(9): 6091-6114.
- [3] Zi Y, Jiang B, He C, *et al.* Lentinan inhibits oxidative stress and inflammatory cytokine production induced by benzo(a)pyrene in human keratinocytes[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(2): 502-507.
- [4] Wang XE, Wang YH, Zhou Q, *et al.* Immunomodulatory Effect of Lentinan on Aberrant T Subsets and Cytokines Profile in Non-small Cell Lung Cancer Patients[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(1): 499-505.
- [5] 张冬, 邓同兴, 王丰刚, 等. 香菇多糖通过IL-6/STAT3/Notch信号通路调控胰腺癌细胞增殖、迁移及化疗敏感性[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(24): 334-340. [Zhang D, Zheng TX, Wang FG, *et al.* Effects of lentinan on proliferation, migration and chemotherapy sensitivity of pancreatic cancer cells through the IL-6/STAT3/Notch signaling pathway[J]. *Shi Pin Gong Ye Ke Ji*, 2023, 44(24): 334-340.]
- [6] 邓颖, 朱宇珍, 吴科峰, 等. IL-6/STAT3通路介导lncRNAH19上调在小鼠溃疡性结肠炎相关结肠癌发病中的作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(1): 20-25. [Deng Y, Zhu YZ, Wu KF, *et al.* Effect of lncRNA H19 up-regulation mediated by IL-6/STAT3 pathway in pathogenesis of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in mice[J]. *Jilin Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2020, 46(1): 20-25.]
- [7] 戴国梁, 杨欣怡, 陈闪闪, 等. 大黄蛰虫丸对AOM/DSS诱导结肠炎相关结肠癌小鼠的抑制作用[J]. *药学与临床研究*, 2021, 29(1): 1-6. [Dai GL, Yang XY, Chen SS, *et al.* Inhibitory Effects of Dahuang Zhechong Pill on AOM/DSS Induced Colitis-associated Cancer in Mice[J]. *Yao Xue Yu Lin Chuang Yan Jiu*, 2021, 29(1): 1-6.]
- [8] Yao D, Dong M, Dai C, *et al.* Inflammation and Inflammatory Cytokine Contribute to the Initiation and Development of Ulcerative Colitis and Its Associated Cancer[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(10): 1595-1602.
- [9] Muthusami S, Ramachandran IK, Babu KN, *et al.* Role of Inflammation in the Development of Colorectal Cancer[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(1): 77-90.
- [10] Schepelmann M, Kupper N, Gushchina V, *et al.* AOM/DSS Induced Colitis-Associated Colorectal Cancer in 14-Month-Old Female Balb/C and C57/Bl6 Mice-A Pilot Study[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5278.
- [11] Sun M, Bu R, Zhang B, *et al.* Lentinan Inhibits Tumor Progression by Immunomodulation in a Mouse Model of Bladder Cancer[J]. *Integr Cancer Ther*, 2020, 19: 1534735420946823.
- [12] Cui H, Zhang C, Zhang C, *et al.* Anti-Influenza Effect and Mechanisms of Lentinan in an ICR Mouse Model[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 892864.
- [13] You J, Wu Q, Li Y, *et al.* Lentinan induces apoptosis of mouse hepatocellular carcinoma cells through the EGR1/PTEN/AKT signaling axis[J]. *Oncol Rep*, 2023, 50(1): 142.
- [14] Li M, Du X, Yuan Z, *et al.* Lentinan triggers oxidative stress-mediated anti-inflammatory responses in lung cancer cells[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(2): 469-477.
- [15] Nardone OM, Zammarchi I, Santacroce G, *et al.* Inflammation-Driven Colorectal Cancer Associated with Colitis: From Pathogenesis to Changing Therapy[J]. *Cancers(Basel)*, 2023, 15(8): 2389.
- [16] Fantini MC, Guadagni I. From inflammation to colitis-associated colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Pathogenesis and impact of current therapies[J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(5): 558-565.
- [17] Wu MY, Luo YX, Jia WX, *et al.* miRNA-320 inhibits colitis-associated colorectal cancer by regulating the IL-6R/STAT3 pathway in mice[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(2): 695-709.
- [18] Han J, Xi Q, Meng Q, *et al.* Interleukin-6 promotes tumor progression in colitis-associated colorectal cancer through HIF-1 α regulation[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6): 4665-4670.
- [19] Cao Q, Lin Y, Yue C, *et al.* IL-6 deficiency promotes colitis by recruiting Ly6Chi monocytes into inflamed colon tissues in a CCL2-CCR2-dependent manner[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 904: 174165.
- [20] Heichler C, Scheibe K, Schmied A, *et al.* STAT3 activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal tumour development and correlates with poor prognosis[J]. *Gut*, 2020, 69(7): 1269-1282.

[编辑: 黄国玲; 校对: 杨卉]

作者贡献:

刘俊杰: 研究设计、实验开展及论文撰写

梁家: 试剂采购、保存、配置

庞天舒: 动物饲养、建模和给药

薛佳龙: 数据汇总和统计学分析

刘德纯: 研究指导、论文审核