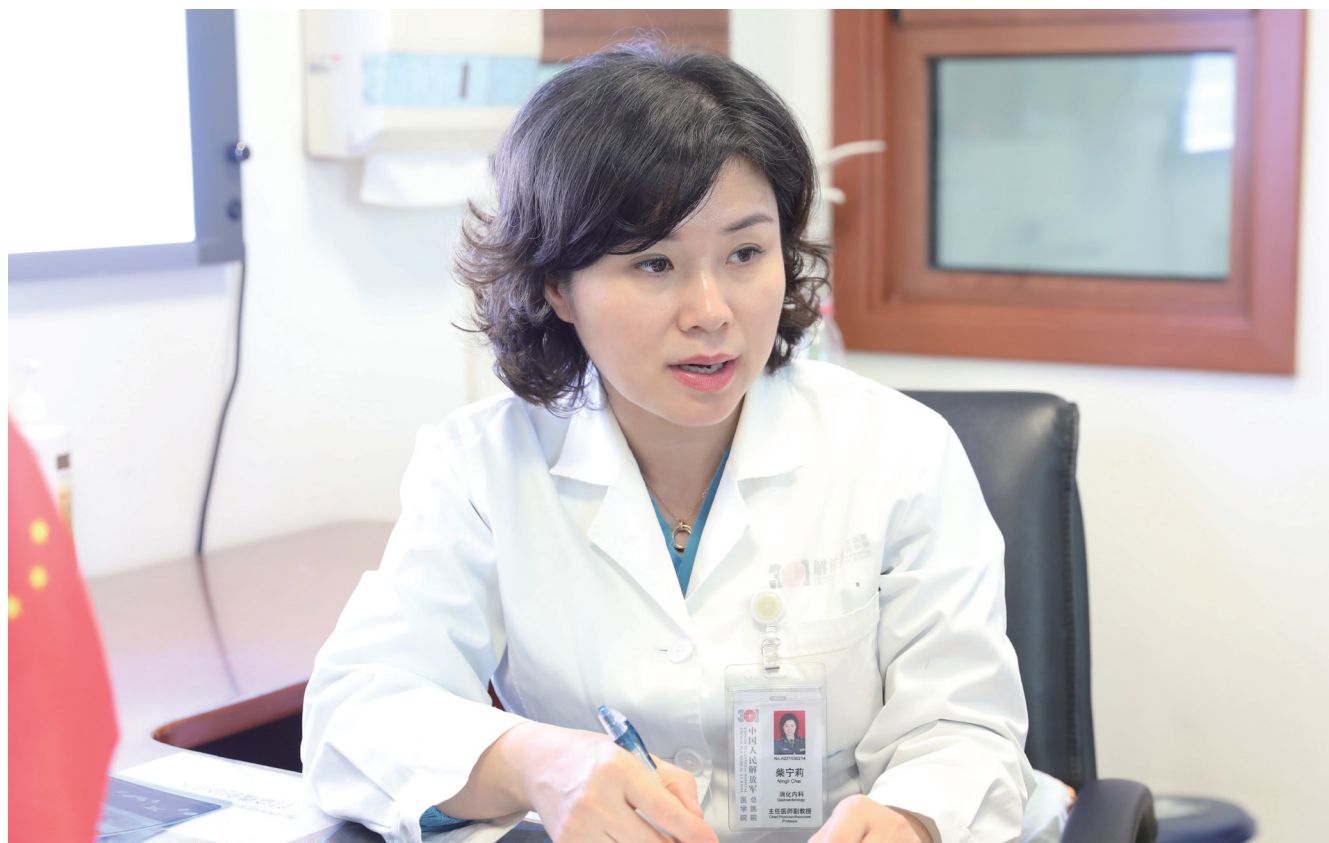


世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 5 月 8 日 第 28 卷 第 9 期 (Volume 28 Number 9)



9 / 2020

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



述评

- 313 非酒精性脂肪性肝病与心血管疾病相关性研究进展与现状
池肇春

基础研究

- 330 泄泻肝气乘脾造模对小鼠血常规及脏器的影响
吴仪, 龙承星

文献综述

- 335 免疫组库技术在消化系统肿瘤中的研究进展
胡海涛, 罗礼华, 田艳涛
341 便秘状态下肠道菌群变化对脂代谢的影响
徐玉洁, 张亚峰, 许翠萍

临床实践

- 347 胃癌血流灌注状态与血清血管新生指标的相关性
方苑仲, 刘志红, 张荣

研究快报

- 352 个体社会资本在老年胃食管反流患者积极心理资本与适应性情绪的中介作用
单巧妮

消 息

- 340 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 346 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

封面故事

柴宁莉, 主任医师, 副教授, 解放军总医院第一医学中心消化科, 消化内镜微创诊治领域国内外知名专家, 受邀在国际会议演示、讲座百余次. 获第十九届卫健委“吴杨奖”、军队科技进步一等奖等6项奖励. 主持国家自然科学基金3项、北京市科委重点项目2项及博士后一等资助项目1项、科技部十三五重点项目骨干. 近5年以第一及通讯作者发表论文38篇, SCI收录32篇, 总IF为149.6, 4篇IF>10. 授权国家发明及实用新型专利9项, 执笔专业领域中英文“共识意见”4篇. 任中华医学会消化内镜学分会秘书长、北京医学会消化内镜学分会常委兼秘书、中国医师协会内镜医师分会副总干事等职. 被评为首届“北京医学会优秀中青年医师”, 2017年获个人及集体三等功各1次.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-05-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 28 Number 9 May 8, 2020

EDITORIAL

- 313 Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: Research progress and current status

Chi ZC

BASIC RESEARCH

- 330 Effect of Ganqichengpi diarrhea on routine hematology parameters and organs in mice

Wu Y, Long CX

REVIEW

- 335 Immune repertoire of digestive system tumors

Hu HT, Luo LH, Tian YT

- 341 Effect of changes of gut microbiota in constipation on lipid metabolism

Xu YJ, Zhang YF, Xu CP

CLINICAL PRACTICE

- 347 Correlation between perfusion state and angiogenesis indexes in gastric cancer

Fang YZ, Liu ZH, Zhang R

RAPID COMMUNICATION

- 352 Mediating effect of individual social capital on positive psychological capital and adaptive emotion in elderly patients with gastroesophageal reflux

Shan QN

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 9 May 8, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chai Ning-Li, Chief Director, Vice Professor, Department of Gastroenterology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, 28 Fuxing Road, Haidian District, Beijing 100853, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Yu-Qiao Wang*

Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 8, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

免疫组库技术在消化系统肿瘤中的研究进展

胡海涛, 罗礼华, 田艳涛

胡海涛, 田艳涛, 国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科 北京市 100021

罗礼华, 中国科学院大学华大教育中心 广东省深圳市 518083

胡海涛, 主要从事胃癌和胰腺癌的外科治疗与相关基础研究.

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81772642; 首都卫生发展科研专项, No. 首发2018-2-4022; 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目, No. 320.6750.15276.

作者贡献分布: 本文由胡海涛查阅文献及撰写; 罗礼华校正文章书写; 田艳涛审核.

通讯作者: 田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市朝阳区潘家园南里17号, 国家癌症中心, 国家肿瘤临床医学研究中心, 中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科. tianyantao@cicams.ac.cn

收稿日期: 2020-02-25

修回日期: 2020-03-29

接受日期: 2020-04-02

在线出版日期: 2020-05-08

Immune repertoire of digestive system tumors

Hai-Tao Hu, Li-Hua Luo, Yan-Tao Tian

Hai-Tao Hu, Yan-Tao Tian, Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China

Li-Hua Luo, BGI Education Center, University of Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518083, Guangdong Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81772642; Capital's Funds for Health Improvement and Research, No. CFH 2018-2-4022; Wu Jieping Medical Foundation, No. 320.6750.15276.

Corresponding author: Yan-Tao Tian, MD, Professor, Chief Doctor, Department of Pancreatic and Gastric Surgery, National Cancer Center, National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, No. 17, Panjiayuan Nanli, Chaoyang District, Beijing 100021, China. tianyantao@cicams.ac.cn

Received: 2020-02-25

Revised: 2020-03-29

Accepted: 2020-04-02

Published online: 2020-05-08

Abstract

Immune repertoire refers to the sum of T cells and B cells with functional diversity in the circulatory system of one individual at any given time. Immune repertoire sequencing aims to study T and B lymphocytes, evaluate the diversity of the immune system, and dig deeper into the relationship between immune repertoire and diseases, using multiple polymerase chain reaction or rapid amplification of 5' cDNA ends to amplify the complementary determining regions that determine the diversity of B cell receptors or T cell receptors as well as high-throughput sequencing and data analysis. Recently, immune repertoire has been widely studied in the identification of biomarkers and therapeutic targets, efficacy monitoring, and prognosis analysis in cancer. This paper reviews the progress in the research of immune repertoire of digestive system tumors.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Immune repertoire; High-throughput sequencing; Digestive system tumors

Hu HT, Luo LH, Tian YT. Immune repertoire of digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(9): 335-340
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/335.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i9.335>

摘要

免疫组库(immune repertoire, IR)是指在某一时间, 某个个体的循环系统内所有功能多样性T细胞和B细胞的总和. IR测序是以T淋巴细胞及B淋巴细胞为研究

对象,应用多重聚合酶链式反应或5'RACE技术扩增决定T细胞受体或B细胞受体多样性的互补决定区,结合高通量测序技术及数据分析,从而评估免疫系统的多样性,深入研究IR与疾病的关系.近年来,IR在肿瘤的生物标记物,治疗靶点,疗效监测及预后分析中研究广泛,本文就IR在消化系统肿瘤的研究进展进行综述.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 免疫组库; 高通量测序; 消化系统肿瘤

核心提要: 免疫组库(immune repertoire, IR)是指在某一时间,某个个体的循环系统内所有功能多样性T细胞和B细胞的总和.本文就近年来IR在消化系统肿瘤中的生物标记物,治疗靶点,疗效监测及预后分析研究进行综述,并对其研究前景进行展望.

胡海涛, 罗礼华, 田艳涛. 免疫组库技术在消化系统肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2020; 28(9): 335-340

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i9/335.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i9.335>

0 引言

免疫组库(immune repertoire, IR)是指在某一时间,某个个体的循环系统内所有功能多样性T细胞和B细胞的总和. IR测序(IR sequencing, IR-SEQ)是以T淋巴细胞及B淋巴细胞为研究对象,应用多重聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)或5'RACE技术扩增决定T细胞受体(T cell receptor, TCR)或B细胞受体(B cell receptor, BCR)多样性的互补决定区(complementary determining regions, CDR),结合高通量测序技术及数据分析,从而评估免疫系统的多样性,深入研究IR与疾病的关系^[1]. 目前,IR技术在肿瘤疾病研究,免疫治疗,疫苗研发,感染性疾病及自身免疫性疾病等方面的研究中应用广泛^[2]. 本文主要就IR技术在消化系统肿瘤的研究进展进行阐述.

1 IR与高通量测序技术

T淋巴细胞和B淋巴细胞主要通过TCR和BCR的可变区对不同抗原而产生特异的免疫应答反应,TCR的编码链包括 α/β 及 γ/δ ,而外周血95%的TCR是由 α 和 β 两条链构成^[3]. 其中 α 链由胚系基因TRAV、TRAJ、TRAC重排组成; β 链由TRBV、TRBD、TRBJ、TRBC重排组成. 在V(D)J基因重排过程中,V-J(或V-D和D-J)连接区随机发生碱基的插入或删除,而上述区域被认为决定了TCR和抗原表位的识别,因此也被称为CDR3. BCR包含了两条

重链(H)和两条轻链(L). 重链包含了一个可变区(VH)和三个恒定区(CH1/CH2/CH3),轻链则包含了一个可变区(VL)和一个恒定区(CL),其中重链可变区CDR3由V、D、J区重排形成(图1),呈现出丰富的多样性,决定了BCR的特异性^[4,5].

随着高通量测序技术的发展,使得我们得以全面的分析研究免疫细胞的遗传信息,可以对TCR或者BCR的进行深度测序来发掘IR的巨大多样性. IR-SEQ中对样本的扩增主要有多重PCR及5'RACE法. 多重PCR是在一个反应体系中,加入多种覆盖不同长度靶序列的PCR引物,同时扩增同一基因的多个片段或多个相似序列,高效率的生产靶序列,从而进行高通量分析(图2). 但这一方法也存在缺陷,由于引物固定,新的V基因突变较难检测;同时由于扩增偏向性,某些基因扩增多于其他基因,产物的相对丰度可能不会正确体现.cDNA末端快速扩增技术(rapid amplification of cDNA ends, RACE)基于逆转录PCR,从样本中快速扩增cDNA的5'端及3'端^[6],其特点是在仅已知单侧序列可供设计特异性引物时,利用RACE技术仍能实现扩增.

下一代测序平台(next-generation sequencing, NGS)现被广泛用于IR-SEQ中^[7]. 现主要有两种高通量测序技术: Illumina和Roche 454. Illumina其简要原理为: 首先切断DNA序列后再加接头从而制备基因文库,再通过PCR形成许多簇相同的正向序列,接着加入带有不同荧光标记的dNTP(含有叠氮基团)以及聚合酶,使得带荧光标记的dNTP结合到测序链上,这些核苷酸是可逆终止子,其3'-OH处被封闭,从而确保在每一次循环后仅加入一个核苷酸. 激光扫描检测到添加的核苷酸后,化学去除荧光阻断标记,使下一个测序周期开始. 最后统计每一周期收集到的荧光信号结果,即可取得模板DNA片段的序列信息. Roche 454主要步骤为三步: 首先,将DNA切割并在两端连接接头,然后将这些片段分别附着到带有互补序列的微磁珠上,通过PCR进行扩增,最后将表面带有大量DNA增幅产物的微磁珠置入微孔盘中,每种dNTP分别添加,掺入每个核苷酸后,它将释放出焦磷酸盐,该焦磷酸盐最终将通过荧光素酶产生光,光强度与核苷酸的数量成正比,因此可透过光传感器测得信号从而实现测序. Illumina与Roche 454相比,其产出较大,一次Illumina运行可产生多达400千兆碱基的序列,但另一方面, Illumina平台提供的读取长度约200 bp,而Roche 454测序能提供更长的读取长度范围,约400 bp^[8].

2 IR在消化系统肿瘤研究中的进展

2.1 IR在肝癌中的研究进展 针对肝癌的流行病学调查显示,在北美和一些欧洲地区,肝细胞癌的发病率和死

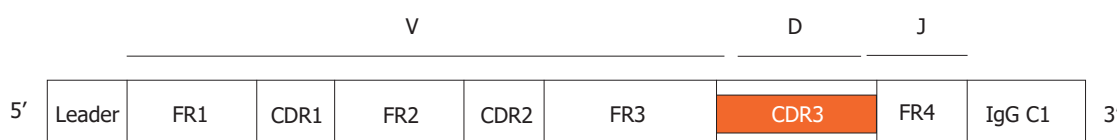


图 1 B细胞受体V、D、J基因与互补决定区3的关系. CDR: 互补决定区, FR: 骨架区.

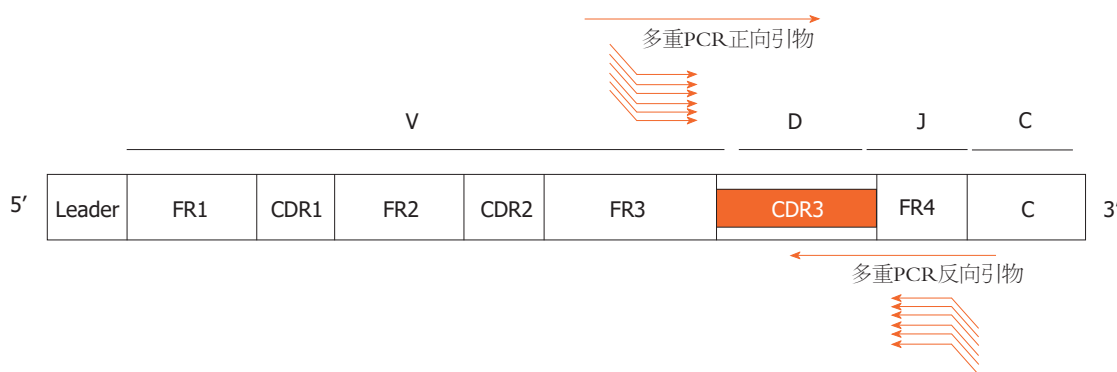


图 2 多重PCR原理示意图. CDR: 互补决定区; PCR: 聚合酶链式反应, FR: 骨架区; C: 恒定区.

亡率一直在上升,而在亚洲地区肝癌的发病率和死亡率却在下降^[9].但在中国,目前肝癌的死亡率在所有癌症中位列第三,而在男性群体中,其发病率位列第四^[10].目前多个研究组针对肝癌潜在的生物标记物,治疗靶点,预后预测等方面进行了研究. Zheng等^[11]采集了6例肝癌患者的外周血,肿瘤组织及瘤旁组织,对其中分离得到的5063个单个T淋巴细胞TCR进行了深度测序,根据分子及功能特异性识别11个T细胞亚群,针对亚群之间的联系及每个亚群的基因表达进行研究,发现其中耗竭CD8⁺T细胞及Treg细胞优先富集,并对特异表达的基因进行了鉴定.这一研究在单细胞水平上描绘了肝癌微环境的免疫图谱,提供了肝癌治疗的潜在基因靶点.

肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TILs)常见于肿瘤中,提示肿瘤可在机体内触发免疫反应.这种肿瘤免疫原性是由肿瘤抗原介导的,可将肿瘤与健康细胞区分开来,从而提供免疫刺激^[12].一项荟萃分析提示,CD3⁺及CD8⁺肿瘤浸润淋巴细胞对肿瘤患者预后具有正向影响^[13].近期一项研究分析了TCR IR预测乙肝相关肝细胞癌患者预后^[14].这项研究分析了23例肝细胞癌患者的肿瘤及瘤旁组织TIL的TCR库,将肿瘤组织与瘤旁组织的TCR库的重叠性与TNM分期结合进行预后评分,提示肿瘤组织与瘤旁组织TCR库差异越小,患者无进展生存期越长($P = 0.006$).此外,针对HBV相关肝癌,一些研究发现在不同的临床分期的乙肝患者中,TCRBV11、BV12和BV13.1的出现频率高于TCRBV基因家族的其他成员,并且TRBV偏移的出现频率与HBVDNA载量呈负相关^[15,16].

在肝细胞癌的免疫治疗上,一项研究发现,利用鼠

类AFP158特异性TCR基因,重定向人T淋巴细胞,可以特异性杀伤肝细胞癌细胞,而对正常原代肝细胞没有明显的毒性^[17].在肿瘤免疫治疗的疗效评价上,有研究指出,外周血TCR库的多样性与临床结局相关,治疗前外周血中TCR谱系的多样性较低的患者,其临床获益较差^[18].

2.2 IR在胰腺癌中的研究进展 胰腺癌是恶性程度较高的消化系统肿瘤之一,在美国,与胰腺癌相关的死亡在所有癌症中位列第4位^[19].而在我国,虽然胰腺癌相关的死亡与发病率未排进前5位,但其年龄标准化死亡率呈上升趋势,其导致的死亡在癌症相关死亡中的占比在过去十年中增长了9%^[10,20].有很多研究团队针对胰腺癌免疫治疗的靶点进行了分析研究.一项研究分析了16例胰腺癌的肿瘤组织及血液样本和8例健康对照的血液样本,利用多重PCR和Illumina高通量测序分析TCR组库,发现两个VJ对(TRBV9: TRBJ2-1和TRBV20-1: TRBJ1-6)在胰腺癌患者中具有明显更高的表达水平,同时发现在胰腺肿瘤组织中低频率CDR3克隆型数量明显更高;但是,该研究同时也发现患者与健康对照组之间的TCR库无显著差异^[21].而在另外一项针对胰腺导管腺癌TIL的研究中,发现在同一肿瘤组织的不同区域之间的TCR库重叠程度大于与外周血TCR库的重叠程度,这一方面说明在肿瘤组织内不同区域之间T细胞克隆是同质的,另一方面提示胰腺癌中的T细胞克隆与外周血中的T细胞克隆可能存在差异^[22].

在有关胰腺癌治疗的研究中,一批免疫治疗的药物的面世为胰腺癌的治疗提供了新的方向,比如抗肿瘤疫苗^[23,24]及伊匹单抗^[25]等.有研究^[26]回顾了GVAX疫苗联合化疗患者的预后,发现总淋巴计数(total

lymphocyte count, TLC)较少的患者与TLC较多的患者相比, 其在总生存率和无病生存率方面均显示预后不佳. Hopkins等^[27]进一步分析了TCR库对转移性胰腺癌患者免疫治疗预后的影响, 研究者发现, 与作用于PD-1受体的纳武单抗相比, 作用于CTLA-4的伊匹单抗使患者TCR库多样性在治疗后变化更显著, 尤其是联用GVAX瘤苗的患者. 而在接受伊匹单抗治疗的患者中, 基线TCR库多样性高的患者相比多样性低的患者而言, 其中位生存时间是后者的近两倍(8.66 mo:4.28 mo, $P<0.05$), 此外, 治疗后TCR库克隆数量扩增也与较好预后相关.

2.3 IR在胃癌中的研究进展 胃癌目前是世界第五高发的恶性肿瘤, 在癌症相关死亡中位列第三^[28]. 目前嵌合抗原受体T细胞免疫疗法被广泛用于多种癌症的治疗当中^[29-31]. 在胃癌上, 多项研究指出, 与单纯化疗相比, 联合细胞免疫疗法可以有效改善胃癌患者生存获益, 尤其是晚期胃癌患者^[32,33]. 在胃癌的发生和发展过程中, TIL的功能和分布在该过程中起关键作用, 尤其是其针对肿瘤相关抗原的靶向作用. Kuang等^[34]分析了41例处于不同病理阶段的胃组织标本, 包括低级别上皮内瘤变, 高级别上皮内瘤变, 早期胃癌及匹配的邻近组织. 研究发现, 在肿瘤形成过程中, 胃病组织与邻近正常组织之间TCR库组成的相似性逐渐降低; 而在分析鉴定788个与TCR库变异指数(TCR repertoire variation index, TVI)相关的基因后, 研究者发现了与炎症反应相关的11基因模块, 与胃癌患者的整体生存密切相关, 从而揭示了TVI相关基因在胃癌患者预后中的预测作用. Konishi等^[35]研究90例胃癌患者的肿瘤和正常组织, 研究发现BCRs/Igs在正常和肿瘤组织中具有不同的序列水平特征, 其组织水平分类的AUC值为0.826, 从而可以通过检查与癌细胞相邻的B细胞的BCR/Ig组库, 来帮助正确识别胃活检中的假阴性以正确诊断胃癌.

2.4 IR在结直肠癌中的研究进展 结直肠癌是目前世界第三大常见癌症类型, 而在中国是其发病率位列第五, 在发达国家, 由于早期筛查项目, 其病死率呈下降趋势, 而在我国仍呈上升态势^[10,36]. 有研究发现结肠癌组织中TIL多样性远比邻近正常粘膜组织多, 提示肿瘤中的免疫反应与相邻粘膜组织中的免疫反应不同^[37]. 还有研究发现与健康人群相比, 结直肠癌患者外周血单核细胞中多个TRBV基因频率存在差异^[38]. 在一项针对结肠癌T淋巴细胞的研究中, Zhang等^[39]对12例结肠癌患者的11138个T细胞进行测序分析, 通过使用STARTRAC系统性定量分析, 发现TCR影响肿瘤浸润CD8⁺记忆T细胞向耗竭性T细胞及效应T细胞的转化. 之前有研究发现, 表现为微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)的结直肠癌患者与微卫星稳定(microsatellite-stable, MSS)患

者相比, 对PD-1的免疫检查点抑制剂免疫应答更好, 其预后改善较为显著^[40]; 而在这项研究中, 研究者分析比较了MSI和MSS结肠癌患者, 在MSI结肠癌患者中, CXCL13⁺ TH1-like细胞明显富集, 而在MSS患者中则表现为TH17细胞的富集, 这提示了免疫治疗的潜在效应靶点. 研究者还与之之前肝癌^[11]和非小细胞肺癌^[41]的研究进行对比, 发现了额外的T细胞亚群, 包括Th17(CD4₊C08-IL23R), 滤泡辅助T细胞(CD4₊C06-CXCR5), 滤泡调节T细胞(CD4₊C11-IL10)以及两个额外的CD8⁺T细胞亚群(CD8₊C05-CD6和CD8₊C06-CD160), 这为研究不同种类癌症的免疫反应提供了新的研究方向.

3 结论

随着IR技术的不断发展, 特别是在NGS高通量测序之后, IR在基础及临床研究中应用广泛. 目前IR技术在血液系统肿瘤中的研究及应用较多, 而在消化系统肿瘤中存在着广阔的研究前景, 在生物标记物, 治疗靶点, 疗效监测及预后分析等方面值得进一步研究.

4 参考文献

- Robins H. Immunosequencing: applications of immune repertoire deep sequencing. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 646-652 [PMID: 24140071 DOI: 10.1016/j.coi.2013.09.017]
- Han Y, Li H, Guan Y, Huang J. Immune repertoire: A potential biomarker and therapeutic for hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2016; 379: 206-212 [PMID: 26188280 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.022]
- Arstila TP, Casrouge A, Baron V, Even J, Kanellopoulos J, Kourilsky P. A direct estimate of the human alphabeta T cell receptor diversity. *Science* 1999; 286: 958-961 [PMID: 10542151 DOI: 10.1126/science.286.5441.958]
- 赵丹彤, 郭昌龙, 闫惠平. 免疫组库及高通量分析技术在原发性胆汁性胆管炎中的研究进展. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 1387-1390 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.07.041]
- 余江, 姚新生. 高通量测序分析自身免疫性疾病T细胞受体 β 链CDR3组库的特征. *贵州医药* 2015; 3: 273-275 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2015.03.035]
- Bertioli D. Rapid amplification of cDNA ends. *Methods Mol Biol* 1997; 67: 233-238 [PMID: 9031148 DOI: 10.1385/0-89603-483-6:233]
- Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 1135-1145 [PMID: 18846087 DOI: 10.1038/nbt1486]
- Benichou J, Ben-Hamo R, Louzoun Y, Efroni S. Rep-Seq: uncovering the immunological repertoire through next-generation sequencing. *Immunology* 2012; 135: 183-191 [PMID: 22043864 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03527.x]
- Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology* 2019; 156: 477-491. e1 [PMID: 30367835 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.065]
- Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, Jemal A, Yu XQ, He J. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 115-132 [PMID: 26808342 DOI: 10.3322/caac.21338]
- Zheng C, Zheng L, Yoo JK, Guo H, Zhang Y, Guo X, Kang B, Hu R, Huang JY, Zhang Q, Liu Z, Dong M, Hu X, Ouyang W, Peng J, Zhang Z. Landscape of Infiltrating T Cells in

- Liver Cancer Revealed by Single-Cell Sequencing. *Cell* 2017; 169: 1342-1356.e16 [PMID: 28622514 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.035]
- 12 Kristensen VN. The Antigenicity of the Tumor Cell - Context Matters. *N Engl J Med* 2017; 376: 491-493 [PMID: 28146670 DOI: 10.1056/NEJMcibr1613793]
 - 13 Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 2011; 105: 93-103 [PMID: 21629244 DOI: 10.1038/bjc.2011.189]
 - 14 Lin KR, Deng FW, Jin YB, Chen XP, Pan YM, Cui JH, You ZX, Chen HW, Luo W. T cell receptor repertoire profiling predicts the prognosis of HBV-associated hepatocellular carcinoma. *Cancer Med* 2018; 7: 3755-3762 [PMID: 29947152 DOI: 10.1002/cam4.1610]
 - 15 Yang J, Chen J, Mao H, Yi P, Yan D, He J, Li L. Skewed T-cell receptor beta chain variable gene (TCRBV) usage among different clinical types of patients with chronic HBV infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 65: 448-455 [PMID: 22469337 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2012.00969.x]
 - 16 Yang JZ, Li MW, Wang JG, Lu HF, Yao XS, He JQ, Li LJ. Rapid detection of clonal expansion of T-cell receptor-beta gene in patients with HBV using the real-time PCR with DNA melting curve analysis. *Hepatol Res* 2010; 40: 407-414 [PMID: 20070405 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2009.00600.x]
 - 17 Zhu W, Peng Y, Wang L, Hong Y, Jiang X, Li Q, Liu H, Huang L, Wu J, Celis E, Merchen T, Kruse E, He Y. Identification of α -fetoprotein-specific T-cell receptors for hepatocellular carcinoma immunotherapy. *Hepatology* 2018; 68: 574-589 [PMID: 29443377 DOI: 10.1002/hep.29844]
 - 18 Postow MA, Manuel M, Wong P, Yuan J, Dong Z, Liu C, Perez S, Tanneau I, Noel M, Courtier A, Pasqual N, Wolchok JD. Peripheral T cell receptor diversity is associated with clinical outcomes following ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 2015; 3: 23 [PMID: 26085931 DOI: 10.1186/s40425-015-0070-4]
 - 19 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
 - 20 Feng RM, Zong YN, Cao SM, Xu RH. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Commun (Lond)* 2019; 39: 22 [PMID: 31030667 DOI: 10.1186/s40880-019-0368-6]
 - 21 Bai X, Zhang Q, Wu S, Zhang X, Wang M, He F, Wei T, Yang J, Lou Y, Cai Z, Liang T. Characteristics of Tumor Infiltrating Lymphocyte and Circulating Lymphocyte Repertoires in Pancreatic Cancer by the Sequencing of T Cell Receptors. *Sci Rep* 2015; 5: 13664 [PMID: 26329277 DOI: 10.1038/srep13664]
 - 22 Cui C, Tian X, Wu J, Zhang C, Tan Q, Guan X, Dong B, Zhao M, Lu Z, Hao C. T cell receptor β -chain repertoire analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2019; 110: 61-71 [PMID: 30426614 DOI: 10.1111/cas.13877]
 - 23 Bocchia M, Bronte V, Colombo MP, De Vincentiis A, Di Nicola M, Forni G, Lanata L, Lemoli RM, Massaia M, Rondelli D, Zanon P, Tura S. Antitumor vaccination: where we stand. *Haematologica* 2000; 85: 1172-1206 [PMID: 11074658]
 - 24 宋来, 彭小东, 杨小红. GVAX肿瘤疫苗研究进展. *四川生理科学杂志* 2015; 37: 28-31
 - 25 Le DT, Lutz E, Uram JN, Sugar EA, Onners B, Solt S, Zheng L, Diaz LA Jr, Donehower RC, Jaffee EM, Laheru DA. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J Immunother* 2013; 36: 382-389 [PMID: 23924790 DOI: 10.1097/CJI.0b013e31829fb7a2]
 - 26 Schueneman AJ, Sugar EA, Uram J, Bigelow E, Herman JM, Edil BH, Jaffee EM, Zheng L, Laheru DA. Low total lymphocyte count is associated with poor survival in patients with resected pancreatic adenocarcinoma receiving a GM-CSF secreting pancreatic tumor vaccine. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 Suppl 3: S725-S730 [PMID: 24046118 DOI: 10.1245/s10434-013-3262-5]
 - 27 Hopkins AC, Yarchoan M, Durham JN, Yusko EC, Rytlewski JA, Robins HS, Laheru DA, Le DT, Lutz ER, Jaffee EM. T cell receptor repertoire features associated with survival in immunotherapy-treated pancreatic ductal adenocarcinoma. *JCI Insight* 2018; 3 [PMID: 29997287 DOI: 10.1172/jci.insight.122092]
 - 28 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
 - 29 Li D, Li N, Zhang YF, Fu H, Feng M, Schneider D, Su L, Wu X, Zhou J, Mackay S, Kramer J, Duan Z, Yang H, Kolluri A, Hummer AM, Torres MB, Zhu H, Hall MD, Luo X, Chen J, Wang Q, Abate-Daga D, Dropic B, Hewitt SM, Orentas RJ, Greten TF, Ho M. Persistent Polyfunctional Chimeric Antigen Receptor T Cells That Target Glypican 3 Eliminate Orthotopic Hepatocellular Carcinomas in Mice. *Gastroenterology* 2020 [PMID: 32060001 DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.011]
 - 30 Richards RM, Sotillo E, Majzner RG. CAR T Cell Therapy for Neuroblastoma. *Front Immunol* 2018; 9: 2380 [PMID: 30459759 DOI: 10.3389/fimmu.2018.02380]
 - 31 Wang Z, Wu Z, Liu Y, Han W. New development in CAR-T cell therapy. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 53 [PMID: 28222796 DOI: 10.1186/s13045-017-0423-1]
 - 32 Cui J, Li L, Wang C, Jin H, Yao C, Wang Y, Li D, Tian H, Niu C, Wang G, Han W, Xu J, Chen J, Li W. Combined cellular immunotherapy and chemotherapy improves clinical outcome in patients with gastric carcinoma. *Cytotherapy* 2015; 17: 979-988 [PMID: 25890480 DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.03.605]
 - 33 Kono K, Takahashi A, Ichihara F, Amemiya H, Iizuka H, Fujii H, Sekikawa T, Matsumoto Y. Prognostic significance of adoptive immunotherapy with tumor-associated lymphocytes in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1767-1771 [PMID: 12060615]
 - 34 Kuang M, Cheng J, Zhang C, Feng L, Xu X, Zhang Y, Zu M, Cui J, Yu H, Zhang K, Yang A, Cheng S. A novel signature for stratifying the molecular heterogeneity of the tissue-infiltrating T-cell receptor repertoire reflects gastric cancer prognosis. *Sci Rep* 2017; 7: 7762 [PMID: 28798410 DOI: 10.1038/s41598-017-08289-z]
 - 35 Konishi H, Komura D, Katoh H, Atsumi S, Koda H, Yamamoto A, Seto Y, Fukayama M, Yamaguchi R, Imoto S, Ishikawa S. Capturing the differences between humoral immunity in the normal and tumor environments from repertoire-seq of B-cell receptors using supervised machine learning. *BMC Bioinformatics* 2019; 20: 267 [PMID: 31138102 DOI: 10.1186/s12859-019-2853-y]
 - 36 Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177-193 [PMID: 28248415 DOI: 10.3322/caac.21395]
 - 37 Sherwood AM, Emerson RO, Scherer D, Habermann N, Buck K, Staffa J, Desmarais C, Halama N, Jaeger D, Schirmacher P, Herpel E, Kloor M, Ulrich A, Schneider M, Ulrich CM, Robins H. Tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal tumors display a diversity of T cell receptor sequences that differ from the T cells in adjacent mucosal tissue. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 1453-1461 [PMID: 23771160 DOI: 10.1007/s00262-013-1446-2]
 - 38 Liu X, Cui Y, Zhang Y, Liu Z, Zhang Q, Wu W, Zheng Z, Li

- S, Zhang Z, Li Y. A comprehensive study of immunology repertoires in both preoperative stage and postoperative stage in patients with colorectal cancer. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7: e504 [PMID: 30628178 DOI: 10.1002/mgg3.504]
- 39 Zhang L, Yu X, Zheng L, Zhang Y, Li Y, Fang Q, Gao R, Kang B, Zhang Q, Huang JY, Konno H, Guo X, Ye Y, Gao S, Wang S, Hu X, Ren X, Shen Z, Ouyang W, Zhang Z. Lineage tracking reveals dynamic relationships of T cells in colorectal cancer. *Nature* 2018; 564: 268-272 [PMID: 30479382 DOI: 10.1038/s41586-018-0694-x]
- 40 Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520 [PMID: 26028255 DOI: 10.1056/NEJMoa1500596]
- 41 Guo X, Zhang Y, Zheng L, Zheng C, Song J, Zhang Q, Kang B, Liu Z, Jin L, Xing R, Gao R, Zhang L, Dong M, Hu X, Ren X, Kirchhoff D, Roeder HG, Yan T, Zhang Z. Global characterization of T cells in non-small-cell lung cancer by single-cell sequencing. *Nat Med* 2018; 24: 978-985 [PMID: 29942094 DOI: 10.1038/s41591-018-0045-3]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, $\frac{1}{2}$ mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T, V_{max}不能写成Vmax, μ 不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), ρ (密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), ϕ (体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

