

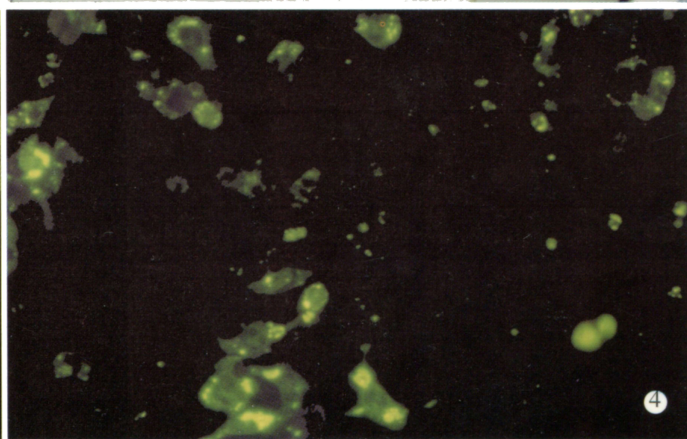
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 4 月 15 日 第 11 卷 第 4 期

(Volume 11 Number 4)



4/2003

ISSN 1009-3079

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生



World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®, Current Contents®, Clinical Medicine, Journal Citation Reports®, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

目次

2003 年 4 月 15 日 第 11 卷 第 4 期 (总第 108 期)

述评	373 新基因结构与功能研究的策略 成军
病毒性肝炎	378 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 基因和蛋白的生物信息学分析 成军,李克,陆荫英,王琳,刘妍 385 酵母双杂交技术筛选 Hcbp6 结合的肝细胞蛋白编码基因 王琳,李克,成军,陆荫英,张健,陈天艳,洪源,刘妍,王刚,钟彦伟 389 噬菌体表面展示技术筛选 HCBP6 人源单链可变区抗体 钟彦伟,成军,张忠东,孙敏,李强,李克,王琳,李莉,张玲霞,陈菊梅 394 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 基因转染肝癌细胞的基因表达谱芯片分析 刘妍,成军,李克,杨倩,陆荫英,王琳,王建军 399 应用抑制性消减杂交技术克隆丙型肝炎病毒非结构蛋白 NS3 反式激活的相关基因 牟劲松,刘妍,王刚,成军,段惠娟,李克,陆荫英,王琳,王惠芬
肝癌	404 单克隆抗体 3A5- 复方中药安迪偶联物的肝癌导向治疗 梁军,孙纪元,谢艳华,栗燕,闫露,王四旺 408 树突状细胞内外对肝癌细胞的抑制作用 郭建巍,秦力维,蔡美英,吕同德 411 肝癌组织中 survivin 蛋白表达的意义 陈涛,贾玉容,田伏洲,蔡忠红,李广阔 415 热休克蛋白 70 与 IL-2 对小鼠肝癌移植模型的治疗比较 傅庆国,沈晓东,孟凡东,郭仁宣 419 肝癌 DC 疫苗活化的 CTL 对人肝癌裸鼠皮下移植瘤的抑制作用 郭建巍,秦力维,蔡美英
基础研究	422 HBeAg 肝细胞结合蛋白基因的筛选与克隆 陆荫英,王琳,李克,刘妍,成军,张玲霞 426 酵母双杂交技术筛选 HBeAg 肝细胞结合蛋白基因 陆荫英,王琳,成军,李克,刘妍,张玲霞 430 大鼠肝卵圆细胞的生物学特征 陈耀凯,王宇明,李俊刚,郎松 434 肝硬变大鼠肝部分切除术后残肝 TGF- α 、HGF、PCNA 和 IGFBP-1s mRNA 的变化 陈平,李昆,董家鸿,韩本立 438 细菌内同源重组法构建 HBV S 区和 C 区基因非复制型腺病毒载体及其体外表达 黄呈辉,欧阳玲,马会慧,汤正好,李刚,姚集鲁 442 大鼠肠巨噬细胞 TNF α 表达及复方大承气汤的影响 陈海龙,王辉,李文利,范琦 446 家兔回肠淋巴管铸型的扫描电镜研究 滕诚毅,王晓平,魏双艳,王广友,汤凤彩
焦点论坛	450 酵母单杂交技术的原理及应用 马守东,洪源,成军 451 酵母双杂交系统的原理及应用 陈天艳,成军,张树林 456 抑制性消减杂交技术原理及应用 杨倩,成军,刘妍,王建军,张树林 459 噬菌体展示技术的原理及应用 张忠东,成军,张树林 461 基因芯片技术在肝炎病毒研究中的应用 刘妍,成军,王建军,杨倩,陆荫英 464 丙型肝炎病毒与 JAK-STAT 信号转导系统 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳 466 丙型肝炎病毒与 MAPK 信号转导系统 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳 469 肿瘤抑制因子 p21/waf1 与肝炎病毒复制与表达的调节研究 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳 472 乙型肝炎病毒对细胞信号转导的影响 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳 474 生物信息学技术与新基因的研究 成军,刘妍,陆荫英,李克,王琳
研究快报	478 中药复方肠安泰对肠癌肺转移模型小鼠肠黏膜固有层 B 细胞及 IL-12 的影响 王文萍,王垂杰,姜良铎,饭乡正明 481 细胞外信号调节激酶在胃癌组织中的表达及其与幽门螺杆菌感染的关系 褚传莲,李延青,张燕,李文婕,赵宪邨

研究快报	483 实验性肝纤维化形成过程中几种基质金属蛋白酶表达的研究 李保森,游绍莉,赵志海,辛绍杰,赵景民,王松山 486 鼠肝移植对胃黏膜损伤的实验研究 褚延魁,马庆久,鲁建国,刘维,何显力,杜锡林,乔庆,王胜智
临床经验	488 重叠丙型肝炎病毒感染在慢性乙型肝炎患者肝脏病变中的作用 商庆华,于建国,徐传镇,肖德明,尹燕明,陈崇兴,张光曙 491 正常人胃左静脉的声象图及血流动力学特征 夏建国,董胜翔,李凤华 494 手术与非手术治疗重症急性胰腺炎 120 例 金世龙,侯庆福,顾红光,王仁云,廖维健
消息	388 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 393 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 398 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 403 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次 407 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版 414 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册 418 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单 425 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 433 WJG 搭建我国消化化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 437 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊 477 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊
征文通知	429 第五届上海国际肝癌肝炎会议征文启事 480 全国第八届中西医结合普通外科学术研讨会征文通知
电子版	2003 世界华人消化杂志电子版 http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2003.htm 2002 世界华人消化杂志电子版 http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2002.htm 2001 世界华人消化杂志电子版 http://www.wjgnet.com/1009-3079/contents/2001.htm 2003 World J Gastroenterol 电子版 http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2003.htm 2002 World J Gastroenterol 电子版 http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2002.htm 2001 World J Gastroenterol 电子版 http://www.wjgnet.com/1007-9327/contents/2001.htm
读者来信	493
封面故事	377 中国人民解放军第 302 医院传染病研究所、基因治疗研究中心

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
(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-04-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀 张金哲
黄象谦 张学庸
黄志强 赵东海
黎介寿 周殿元
刘耕陶 社长总编辑 马连生
裘法祖 中文编辑 潘伯荣
汤钊猷 王瑾晖
王宝恩 英文编辑 任师颜
危北海 排版 李少华
吴孟超 校对 李天华
吴咸中

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail: wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话: (010)85381892
传真: (010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
检索系统收录
美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志()》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠
病学杂志社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.

ISSN 1009-3079 邮发代号 国外代号 国内定价 广告经营许可证
CN 14-1260/R 82-262 M 4481 每期 24.00 元 全年 288.00 元 1401004000050

COMMENTARY

Strategy in study the structure and function of novel gene

Cheng J 373

VIRAL HEPATITIS

Bioinformatics analysis of human hepatitis C virus core protein-binding protein 6 gene and protein

Cheng J, Li K, Lu YY, Wang L, Liu Y 378

Screening of gene encoding of hepatic proteins interacting with Hcbp6 via yeast two hybridization

Wang L, Li K, Cheng J, Lu YY, Zhang J, Chen TY, Hong Y, Liu Y, Wang G, Zhong YW 385

Screen for human single chain variable region in antibody against human hepatitis C virus core protein binding protein 6

Zhong YW, Cheng J, Zhang ZD, Sun M, Li Q, Li K, Wang L, Li L, Zhang LX, Chen JM 389

Gene expression profile of HepG2 cell transfected with hepatitis C virus core protein-binding protein 6 gene

Liu Y, Cheng J, Li K, Yang Q, Lu YY, Wang L, Wang JJ 394

Cloning of genes transactivated by NS3 protein of HCV with suppressive and subtractive hybridization

Mu JS, Liu Y, Wang G, Cheng J, Duan HJ, Li K, Lu YY, Wang L, Wang HF 399

LIVER CANCER

Effect of monoclonal antibody 3A5 coupled with Chinese medicine compound Andi in targeted treatment of hepatocellular carcinoma

Liang J, Sun JY, Xie YH, Li Y, Yan L, Wang SW 404

Inhibition of dendritic cells against hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*

Guo JW, Qin LW, Cai MY, Lu TD 408

Expression of survivin protein in hepatocellular carcinoma tissues and its relationship with clinical pathological features and prognosis.

Chen T, Jia YR, Tian FZ, Cai ZH, Li GK 411

Comparison of therapeutic efficacy between tumor-derived heat shock protein 70 and interleukine-2

Fu QG, Shen XD, Meng FD, Guo RX 415

Cytotoxic lymphocytes primed by DC based hepatocellular carcinoma vaccine against growth of carcinoma xenograft on nude mice

Guo JW, Qin LW, Cai MY 419

BASIC RESEARCH

Screening and cloning of gene encoding HBcAg interacting protein in hepatocytes

Lu YY, Wang L, Li K, Cheng J, Liu Y, Zhang LX 422

Screening of HBcAg interacting proteins in hepatocytes with yeast-two hybrid technique

Lu YY, Wang L, Li K, Liu Y, Cheng J, Zhang LX 426

Biological characteristics of rat hepatic oval cells

Chen YK, Wang YM, Li JG, Lang S 430

Changes of TGF- α , HGF, PCNA and IGFBP-1s mRNA after partial hepatectomy in rat liver

Chen P, Li K, Dong JH, Han BL 434

Construction of replication-deficient recombinant adenoviral vector carrying HBV S and C region gene by homologous recombination in bacteria and its expression *in vitro*

Huang CH, Ou-Yang L, Ma HH, Tang ZH, Li G, Yao JL 438

TNF α expression and effects of Dachengqi Decoction compound in gut macrophages

Chen HL, Wang H, Li WL, Fan Q 442

Lymphatic corrosion casts in rabbit ileum: scanning electronmicroscopic studies

Teng CY, Wang XP, Wei SY, Wang GY, Tang FC 446

FOCUSED FORUM

Principle and applications of yeast single hybridization

Ma SD, Hong Y, Cheng J 450

Principle of yeast two hybridization and its applications

Chen TY, Cheng J, Zhang SL 451

Principle and applications of suppressive and subtractive hybridization technique

Yang Q, Cheng J, Liu Y, Wang JJ, Wang SL 456

Principle of phage display technique and its application

Zhang ZD, Cheng J, Zhong YW, Zhang SL 459

Gene chip technique in the pathogenesis of viral hepatitis

Liu Y, Cheng J, Wang JJ, Yang Q, Lu YY 461

Hepatitis C virus and signal transduction system of JAK-STAT

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 464

Hepatitis C virus and signal transduction system of MAPK

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 466

Tumor inhibitive factor p21/waf1 and regulation of replication and expression of hepatitis virus

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 469

Effect of Hepatitis B virus on cellular signal transduction

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 472

Study on Bioinformatics and new gene

Cheng J, Liu Y, Lu YY, Li K, Wang L 474

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi \$

World Chinese Journal of Digestology
Monthly \$ \$

Founded on 15th January, 1993

Renamed on 25th January, 1998

Publication date 15th April, 2003

Honorary-Editor-in-Chief

Bo-Rong Pan

President and Editor-in-Chief

Lian-Sheng Ma

ISSN 1009-3079 **CN** 14-1260/R

Edited by Editorial Board of World Chinese Journal of Digestology
P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Published by The WJG Press

77, Shuangta Xijie, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Overseas Distributor China International Book Trading Corporation
P.O.Box 399, Beijing 100044, China **Code No.** M4481

Mail-Order Circulation Section, The WJG Press

P.O.Box 2345, Beijing 100023, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

Email: wcjd @ wjgnet.com

http://www.wjgnet.com

Copyright © 2003 by The WJG Press

Indexed/

Abstracted by

Chemical Abstracts

EMBASE/

Excerpta Medica

Abstract Journal

热休克蛋白70与IL-2对小鼠肝癌移植模型的治疗比较

傅庆国,沈晓东,孟凡东,郭仁宣

傅庆国,沈晓东,孟凡东,郭仁宣,中国医科大学附属第一医院普外二科 辽宁省沈阳市 110001

傅庆国,男,1966-01-10生,辽宁省沈阳市人,汉族,1989年锦州医学院本科毕业,学士,1999年于中国医科大学获博士学位,副教授,副主任医师,主要从事肿瘤生物治疗方面研究.已发表相关论文16篇.

项目负责人:傅庆国,110001,辽宁省沈阳市,中国医科大学附属第一医院普外二科. qingguofu@hotmail.com.

电话:024-23256666-6237

收稿日期:2002-07-16 接受日期:2002-12-01

Comparison of therapeutic efficacy between tumor-derived heat shock protein 70 and interleukine-2

Qing-Guo Fu, Xiao-Dong Shen, Fan-Dong Meng, Ren-Xuan Guo

Qing-Guo Fu, Xiao-Dong Shen, Fan-Dong Meng, Ren-Xuan Guo, Second General Surgery Department, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China

Correspondence to: Qing-Guo Fu, The Second General Surgery Department, First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. qingguofu@hotmail.com
Received: 2002-07-16 Accepted: 2002-12-01

Abstract

AIM: To compare and analyze the therapeutic effect of tumor-derived heat shock protein 70 and globally accepted interleukin-2, to evaluate the anti-tumor capacity of HSP70, and to provide significant information for HSP70 administration to treat human cancers.

METHODS: Cell Culture, techniques for protein extraction and purification, SDS-PAGE, Western-blot and animal experiment were used in this study.

RESULTS: Both IL-2 and HSP70 showed therapeutic effect in tumor-bearing mice. The best effect was observed in 100 000 U IL-2 and 10 µg HSP70 administrations, and partial efficacy was found in 50 000 U IL-2 and 5 µg HSP70 administrations. The effect of 100 000 U IL-2 was nearly as good as that of 5 µg HSP70. About 40 % mice receiving HSP70 10 µg administration survived over 90 days, the average survival period of this group was over 56.8 days, whereas the control group was 17.3 days, IL-2 50 000 group, 26.3 days, IL-2 100 000 group, 36.6 days, and 5 µg HSP70 group, 27.7 days. Significant difference was found ($P < 0.05$) when compared with the HSP70 10 µg group and control group.

CONCLUSION: HSP70 has a specific anti-tumor effect and obviously exceeded IL-2. Those data provide significant information for the treatment of human cancers.

Fu QG, Shen XD, Meng FD, Guo RX. Comparison of therapeutic efficacy between tumor-derived heat shock protein 70 and interleukine-2. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(4):415-418

摘要

目的: 比较分析肿瘤热休克蛋白70(HSP70)与IL-2对小鼠肝癌移植模型的治疗作用,评价HSP70的疗效,为应用HSP70治疗人类恶性肿瘤提供有重要参考价值的实验依据.

方法: 细胞培养、蛋白质纯化技术、电泳技术、Western-blot法、动物实验等.

结果: IL-2及HSP70对小鼠肝癌移植模型均有治疗作用,其中IL-2 10万U、HSP70 10 µg效果最佳,IL-2 5万U及HSP70 5 µg有部分治疗作用,10万U的IL-2与5 µg HSP70治疗效果相当,HSP70 10 µg治疗后有40 %小鼠移植肿瘤全部消退,长期生存790 d,与对照组及其他各组相比,差异具有显著性($P < 0.01$, $P < 0.05$).

结论: HSP70具有良好的抗肿瘤免疫活性,其疗效明显优于IL-2,本研究对于应用HSP70治疗人类的恶性肿瘤有十分重要的借鉴意义.

傅庆国,沈晓东,孟凡东,郭仁宣. 热休克蛋白70与IL-2对小鼠肝癌移植模型的治疗比较. *世界华人消化杂志* 2003;415-418

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/415.htm>

0 引言

恶性肿瘤的免疫疗法已经成为继手术、放化疗之后的又一重要的肿瘤综合治疗手段^[1-8],随着特异性肿瘤抗原的发现和研究的进展,研究应用肿瘤特异性抗原,进行人类恶性肿瘤的治疗已成为一个重要的方向^[9-18].国内外对肿瘤热休克蛋白70(Heat Shock Protein 70, HSP70)进行了深入的研究,发现HSP70确有明显的特异性的抗肿瘤作用^[19-22],不但能够使健康小鼠获得100 %的保护性作用,而且能使荷瘤小鼠的肿瘤生长受到明显的抑制,部分动物长期生存、肿瘤全部消退,而IL-2经过多年的实验与临床研究证实^[23-25],其中治疗有效率在20 %左右,为评价HSP70的治疗作用,作者以近交系615系小鼠对HSP70及IL-2的治疗作用进行动物实验对照,以此为HSP70的应用提供有实用意义的参考依据.

1 材料和方法

1.1 材料 将 5×10^9 个HcaF细胞置于40 ml低渗缓冲液(30 mmol/L NaHCO₃, 0.5 mmol/L 苯甲基磺酰氟, pH7.2)中,以超声粉碎机破碎,4 100 000 g超速离心2 h,取上清过ConA-Sepharose柱,收集未结合

组分, 4 缓冲液 A (20 mmol/L Tris-HCl, 20 mmol/L NaCl, 15 mmol/L β - 巯基乙醇, 3 mmol/L $MgCl_2$, pH7.5) 中透析过夜, 然后将样品加到 ADP-agarose 柱上, 结合部分用含 3 mmol/L ADP 的缓冲液 A 进行洗脱, 将洗脱液加于 Mono Q 柱, 用 FPLC 系统进行分离, 200-500 mmol/L 梯度 NaCl 洗脱, 分别收集各洗脱峰蛋白, 4 缓冲液 B (10 mmol/L Tris-HCl, pH7.5) 中透析过夜. 将各色谱柱分离的样品及 Mono Q 柱的各洗脱峰样品在 100 g/L SDS-PAGE 上进行分子量及纯度测定, 银染色, 再转印至硝酸纤维素膜上, 以抗 HSP70 单抗为一抗, 碱性磷酸酶标记的羊抗小鼠 IgG 为二抗, 进行免疫印迹分析. 提取的 HSP70 以 (动物实验) 来鉴定其抗肿瘤活性.

1.2 方法 动物分为对照组、HSP70 5 μ g 组 2 个、HSP70 10 μ g 组 2 个, IL-2 5 万 U 组 2 个、IL-2 10 万 U 组 2 个, “IL-2 化” 组分别用于观察治疗作用. 治疗方法: 接种 HcaF 细胞 1×10^6 个/只, 7 d 成瘤后, HSP70: 第 1 个月 1 次/wk 连 4 次; 第 2 个月 10 d/次连 3 次; 以后 15 d/次至实验结束. IL-2: 5 万 U、10 万 U 1 次/d, 连 5 d 皮下注射; 2 000 U 1 次/d, 连 10 d 皮下注射; 2 000 U 2 次/wk 皮下注射, 至实验结束. “IL-2 化” 组, 在对照组全部死亡后, 取 5 只健康小鼠先于 1 wk 连用 IL-2 10 万 U/d, 连 5 d, 作者称其为 “IL-2 化” (Interleukine-2 Preparation). 于第 8 天接种 HcaF 细胞 1×10^6 个/只, (同时) 再取一组 IL-2 10 万 U 和 HSP70 10 μ g 治疗组小鼠于不同于上次接种部位与 IL-2 化组同时再次接种 HcaF 细胞 1×10^6 个/只 (活细胞率 >96%), 同时停止治疗, 观察各组小鼠的肿瘤生长情况.

2 结果

经过二次亲和层析和 Mono Q 柱的分离后, 得到纯度较高的分子质量约为 70 kD 的蛋白质, 经免疫印迹分析证实该蛋白质即为 HSP70 (图 1). 经毛细管电泳分析纯度达 100%.

IL-2 与 HSP70 对小鼠肿瘤均有较明显的抑制作用, 应用免疫治疗后, 小鼠的生存期均有延长, 与对照组相比差异显著 ($P < 0.01$ 或 0.05). 但 HSP70 较 IL-2 具有更显著的治疗作用, IL-2 治疗组无一长期生存, 而 HSP70 10 μ g 组有 40% 的小鼠经治疗后获长期生存 790 d, 其肿瘤最终全部消退 (表 1).

为明确 HSP70 与 IL-2 治疗作用的不同, 我们设一 IL-2 化组, 对比观察再接种后肿瘤的再发率及对生存期、生存率的影响 (表 2). IL-2 10 万 U 治疗后及预先应用 IL-2 均不能抑制肿瘤的发展, 而应用 HSP70 10 μ g 后无一小鼠出现肿瘤, “IL-2 化” 组的生存期与对照组无差异显著性 ($P > 0.25$), 肿瘤大小及肿瘤重量之间亦无

显著性差异 ($P > 0.25$), 但应用 IL-2 治疗后未出现腹水.

表 1 IL-2 及 HSP70 治疗结果

分组	肿瘤大小 (cm)	肿瘤质量 (g)	腹水量 (g)	腹水出现率 (%)	生存天数 (d)	长期生存率 (%)
对照组	1.92 ± 0.43	3.89 ± 1.57	10.8 ± 2.3	100	17.3 ± 5.6	-
I5 组 1	1.86 ± 1.78	3.74 ± 0.93	6.4 ± 4.8	60	26.3 ± 3.1	-
I10 组 1	1.93 ± 2.18	3.69 ± 0.47	1.0 ± 2.0	20	36.6 ± 4.8	-
H5 组 1	1.63 ± 0.34	3.54 ± 0.64	3.0 ± 0.8	40	27.7 ± 5.6	-
H10 组 1	0.36 ± 0.11	0.56 ± 0.15	-	-	$>56.8 \pm 32.4$	40

表 2 HcaF 细胞再接种结果

分组	肿瘤大小 (cm)	肿瘤质量 (g)	腹水量 (g)	生存天数 (d)	腹水出现率 (%)	长期生存率 (%)
对照组	1.92 ± 0.43	3.89 ± 1.57	10.8 ± 2.3	17.3 ± 5.6	100	-
IL-2 治疗组 2 (n=4)	1.96 ± 0.38	3.62 ± 0.88	-	29.1 ± 8.7	-	-
“IL-2 化” 组	1.95 ± 0.64	3.31 ± 0.86	1.0 ± 2.0	18.2 ± 3.7	20	-
H10 治疗组 2	-	-	-	$>58.7 \pm 28.9$	-	40

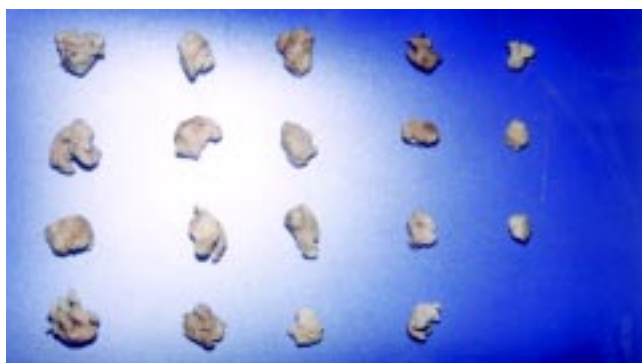


图 1 对照组、I5、I10、H5、和 H10 组小鼠的肿瘤切除标本 (从左至右).



图 2 对照组、I5、I10、IL-2 化和 I10 组 2、H10 组 2 小鼠的肿瘤切除标本 (从左至右).

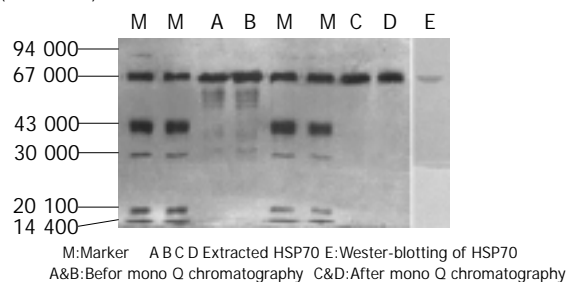


图 3 HSP70 的 SDS-PAGE 和 Western-blot 结果.

3 讨论

HSP70 在很多恶性肿瘤组织中均有较高的表达, 实验研究证明肿瘤组织来源的 HSP70 是一种肿瘤特异性抗原, 诱导体内 CD₈⁺T 淋巴细胞成为肿瘤特异性的 CTL 并使 Th1 型细胞因子升高^[28], 具有特异的抗肿瘤作用^[29-34], HSP70 具有良好的应用前景, 研究其治疗作用, 评价其疗效有重要的实用意义. IL-2 是由活化的 T 淋巴细胞产生的具有调节免疫功能和抗肿瘤作用的重要的细胞因子, 已证明其对肿瘤的有效率为 20% 左右, IL-2 通过增强 LAK、NK、TIL 等促进其他细胞因子的表达等作用, 调节机体的免疫功能, 发挥抗肿瘤免疫效应^[35-40].

本研究证实, IL-2 及 HSP70 均具有抑制肿瘤的作用, 通过比较分析, 表明应用 10 万 U IL-2 与 HSP70 5 μg 的治疗作用相当, 而应用 10 μg HSP70 显示了显著的治疗及抑瘤作用, 该组小鼠不但肿瘤显著缩小, 而且 40% 获长期生存, 肿瘤完全消退, 充分证明 HSP70 的抗肿瘤作用明显优于 IL-2.

为进一步研究 HSP70 与 IL-2 在治疗作用上的差异, 作者进行了再接种实验, 结果表明, 应用 IL-2 治疗后或预先应用 IL-2 都不能有效地抑制肿瘤的进展, 提示 IL-2 的应用要足量、连续, 而停用 IL-2 后抗肿瘤免疫功能亦减弱, IL-2 不能使机体维持长期的、主动的抗肿瘤免疫效应, 这正是由于 IL-2 不具特异性抗肿瘤作用的表现. 但应用 HSP70 治疗后再接种 HcaF 细胞, 无一小鼠再发生肿瘤, 且生存率及生存期限未受到影响, 证明 HSP70 能够诱导机体产生特异性的抗肿瘤免疫效应, 这种效应在治疗停止后可在相对较长时间内维持, 有助于延缓肿瘤的复发, 更加证明 HSP70 具有 IL-2 不可比拟的优越性. 我们以 IL-2 作为已为大多学者所认可的治疗作用为参照, 研究了 HSP70 的治疗作用, 结果显示, HSP70 较 IL-2 具有显著的抑瘤和治疗作用, 更主要的是 HSP70 诱导的抗肿瘤免疫在停止治疗后仍可在较长时间内维持, 这对防止肿瘤复发、延缓肿瘤进展, 有重要意义, 本研究对于研究以 HSP70 治疗人类的恶性肿瘤有重要的参考价值.

4 参考文献

- Fu QG, Meng FD, Shen XD, Guo RX. Efficacy of intraperitoneal thermochemotherapy and immunotherapy in intraperitoneal recurrence after gastrointestinal cancer resection. *World J Gastroenterol* 2002;8:1019-1022
- Huang J, Cai MY, Wei DP. HLA class I expression in primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:654-657
- Jin J, Yang JY, Liu J, Kong YY, Wang Y, Li GD. DNA immunization with fusion genes encoding different regions of hepatitis C virus E2 fused to the gene for hepatitis B surface antigen elicits immune responses to both HCV and HBV. *World J Gastroenterol* 2002;8:505-510
- Wang FS, Liu MX, Zhang B, Shi M, Lei ZY, Sun WB, Du QY, Chen JM. Antitumor activities of human autologous cytokine-induced killer (CIK) cells against hepatocellular carcinoma cells in vitro and in vivo. *World J Gastroenterol* 2002;8:464-468
- Zhang J, Zhang JK, Zhuo SH, Chen HB. Effect of a cancer vaccine prepared by fusions of hepatocarcinoma cells with dendritic cells. *World J Gastroenterol* 2001;7:690-694
- Lu RR, Shou NH, Jiang XH. Study on the colorectal lymphatic metastasis related tumor cell proliferation activity and cytokone levels. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:455-456
- Luo ZB, Luo YH, Lu R, Jin HY, Zhang PB, Xu CP. Immunohistochemical study on in gastric dendritic mucosa of patients with gastric and cancer precancerous lesions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:400-402
- Qian SB, Chen SS. Transduction of human hepatocellular carcinoma cells with human alpha-interferon gene via retroviral vector. *World J Gastroenterol* 1998;4:210-213
- Ren JM, Zou QM, Wang FK, He Q, Chen W, Zen WK. PELA microspheres loaded *H. pylori* lysates and their mucosal immune response. *World J Gastroenterol* 2002;8:1098-1102
- Guo DL, Dong M, Wang L, Sun LP, Yuan Y. Expression of gastric cancer-associated MG7 antigen in gastric cancer, precancerous lesions and *H. pylori*-associated gastric diseases. *World J Gastroenterol* 2002;8:1009-1013
- Zhong YW, Cheng J, Wang G, Shi SS, Li L, Zhang LX, Chen JM. Preparation of human single chain Fv antibody against hepatitis C virus E2 protein and its identification in immunohistochemistry. *World J Gastroenterol* 2002;8:863-867
- Liu LX, Jiang HC, Liu ZH, Zhou J, Zhang WH, Zhu AL, Wang XQ, Wu M. Integrin gene expression profiles of human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:631-637
- Liu LX, Liu ZH, Jiang HC, Qu X, Zhang WH, Wu LF, Zhu AL, Wang XQ, Wu M. Profiling of differentially expressed genes in human gastric carcinoma by cDNA expression array. *World J Gastroenterol* 2002;8:580-585
- Woitars RP, Petersen U, Moshage D, Brackmann HH, Matz B, Sauerbruch T, Spengler U. HCV-specific cytokine induction in monocytes of patients with different outcomes of hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2002;8:562-566
- Guan XJ, Guan XJ, Wu YZ, Jia ZC, Shi TD, Tang Y. Construction and characterization of an experimental ISCOMS-based hepatitis B polypeptide vaccine. *World J Gastroenterol* 2002;8:294-297
- Shen LZ, Wu WX, Xu DH, Zheng ZC, Liu XY, Ding Q, Hua YB, Yao K. Specific CEA-producing colorectal carcinoma cell killing with recombinant adenoviral vector containing cytosine deaminase gene. *World J Gastroenterol* 2002;8:270-275
- Ji WS, Hu JL, Qiu JW, Pan BR, Peng DR, Shi BL, Zhou SJ, Wu KC, Fan DM. Relationship between genotype and phenotype of flagellin C in Salmonella. *World J Gastroenterol* 2001;7:864-867
- Schrayer DP, Kouttab N, Hearing VJ, Wanebo HJ. Synergistic effect of interleukin-2 and a vaccine of irradiated melanoma cells transfected to secrete staphylococcal enterotoxin A. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:43-53
- Li MS, Yuan AL, Zhang WD, Liu SD, Lu AM, Zhou DY. Dendritic cells in vitro induce efficient and specific anti-tumor immune response. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:161-163
- Chen HB, Zhang JK, Huang ZL, Sun JL, Zhou YQ. Effect of cytokines on dendritic cells against human hepatoma cell line. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:191-193
- Wei CY, Li T, Zhang CM, Yang NW, Tan YC. Treating primary liver cancer with S-TIL combining Chinese traditional medicine. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:478
- Du QY, Wang FS, Xu DP, Liu H, Lei ZY, Liu MX, Wang YD, Chen JM, Wu ZZ. Cytotoxic effects of CIK against hepatocellular carcinoma cells in vitro. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:863-866
- Zheng N, Ye SL, Sun RX, Zhao Y, Tang ZY. Effects of cryopreservation and phenylacetate on biological characters of adherent LAK cells from patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:233-236
- Indaram AV, Nandi S, Weissman S, Lam S, Bailey B, Blumstein M, Greenberg R, Bank S. Elevated basal intestinal mucosal cytokine levels in asymptomatic first-degree relatives of patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2000;6:49-52
- Zeis M, Zunkel T, Steinmann J, Schmitz N, Uharek L. Enhanced antitumoral effectiveness of idiosyncratic vaccination induced by the administration of Flt3 ligand combined with interleukin 2 against a murine myeloma. *Br J Haematol* 2002;117:93-102
- 傅庆国, 孟凡东, 郭克建, 沈晓东, 郭仁宣. 热休克蛋白 70 对荷瘤鼠的治疗作用. *免疫学杂志* 2002;6:17-18
- Rosenberg SA, Mule JJ, Spiess PJ. Regression of established pul-

- monary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. *J Exp Med* 1985;5:1165-1188
- 28 傅庆国,孟凡东,郭仁宣.热休克蛋白 70 诱导抗肿瘤免疫的机制研究. *细胞与分子免疫学杂志* 2002;4:393-394
- 29 Robert J, Gantress J, Rau L, Bell A, Cohen N. Minor histocompatibility antigen-specific MHC-restricted CD8 T cell responses elicited by heat shock proteins. *J Immunol* 2002;168:1697-1703
- 30 Manjili MH, Wang XY, Park J, Facciponte JG, Repasky EA, Subjeck JR. Immunotherapy of cancer using heat shock proteins. *J Front Biosci* 2002;7:43-52
- 31 Schueller G, Paolini P, Friedl J, Stift A, Dubsky P, Bachleitner-Hofmann T, Jakesz R, Gnant M. Heat treatment of hepatocellular carcinoma cells: increased levels of heat shock proteins 70 and 90 correlate with cellular necrosis. *Anticancer Res* 2001;21:295-300
- 32 Multhoff G, Pfister K, Botzler C, Jordan A, Scholz R, Schmetzer H, Burgstahler R, Hiddemann W. Adoptive transfer of human natural killer cells in mice with severe combined immunodeficiency inhibits growth of Hsp70-expressing tumors. *Int J Cancer* 2000;88:791-797
- 33 Vanaja DK, Grossmann ME, Celis E, Young CY. Tumor prevention and antitumor immunity with heat shock protein 70 induced by 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 in transgenic adenocarcinoma of mouse prostate cells. *Cancer Res* 2000;60:4714-4718
- 34 Oamoto M, Tazawa K, Kawagoshi T, Maeda M, Honda T, Sakamoto T, Tsukada K. The combined effect against colon-26 cells of heat treatment and immunization with heat treated colon-26 tumour cell extract. *Int J Hyperthermia* 2000;16:263-273
- 35 Liu XJ, Wang BM. Biotherapy to esophageal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:1027-1029
- 36 Liu JD, Chai YH. Randomized contrasted trial of the therapeutic effect of 5-FU+LV combining IFN/IL-2 to developed pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:828
- 37 Dietz AB, Litzow MR, Bulur PA, Vuk-Pavlovic S. Transgenic interleukin 2 secreted by CML dendritic cells stimulates autologous TH1 T cells. *S Cytotherapy* 2001;3:97-105
- 38 Budagian V, Nanni P, Lollini PL, Musiani P, Di Carlo E, Bulanova E, Paus R, Bulfone-Paus S. Enhanced inhibition of tumour growth and metastasis, and induction of antitumour immunity by IL-2-IgG2b fusion protein. *Scand J Immunol* 2002;55:484-492
- 39 Ewan PW. New insight into immunological mechanisms of venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:367-374
- 40 Liu Z, Smyth FE, Renner C, Lee FT, Oosterwijk E, Scott AM. Antirenal cell carcinoma chimeric antibody G250: cytokine enhancement of in vitro antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:171-177

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2003 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单

(2002-07-19)

本刊讯 美国《医学索引 (Index Medicus / MEDLINE, IM)》是世界上公认的重要的医学检索工具,由世界上最大的医学信息中心 - 美国国立医学图书馆 (National Library of Medicine, NLM) 编辑出版.2002 年度美国国立医学图书馆收录我国医学期刊 58 种,分别为法医学杂志 (中),湖南医科大学学报 (中),华西口腔医学杂志 (中),华西医科大学学报 (中) 环境科学 (中),临床耳鼻咽喉科杂志 (中),色谱 (中),生理科学进展 (中),生理学报 (中) 生物工学报 (中),生物化学与生物物理杂志 (中),生物医学工程学报 (中) 实验生物学报 (中),**世界胃肠病学杂志 (英)**,同济医科大学学报 (英),微生物学报 (中) 卫生研究 (中),细胞研究 (英),香港医学杂志 (英) 亚洲男科学杂志 (英文版),亚洲太平洋公共健康杂志 (英),眼科学报 (中),药学报 (中),遗传学报 (中),应用生态学报 (中) 中国寄生虫学与寄生虫病杂志 (中),中国科学 (C 辑) (英),中国修复重建外科杂志 (中) 中国药理学报 (英),中国医疗器械杂志 (中),中国医学科学院学报 (英),中国医学科学院学报 (中),中国应用生理学杂志 (中),中国中西医结合杂志 (中),中国中药杂志 (中) 中华病理学杂志 (中),中华创伤杂志 (英),中华妇产科杂志 (中),中华肝脏病杂志 (中) 中华结核和呼吸杂志 (中),中华口腔医学杂志 (中),中华内科杂志 (中),中华烧伤杂志 (中),中华实验和临床病毒学杂志 (中),中华外科杂志 (中),中华血液学杂志 (中),中华眼科学杂志 (中),中华医学遗传学杂志 (中),中华医学杂志 (英),中华医学杂志 (中),中华预防医学杂志 (中),中华整形烧伤外科杂志 (中),中药材 (中),中医杂志 (英).

(世界胃肠病学杂志社 2002-10-18)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

