

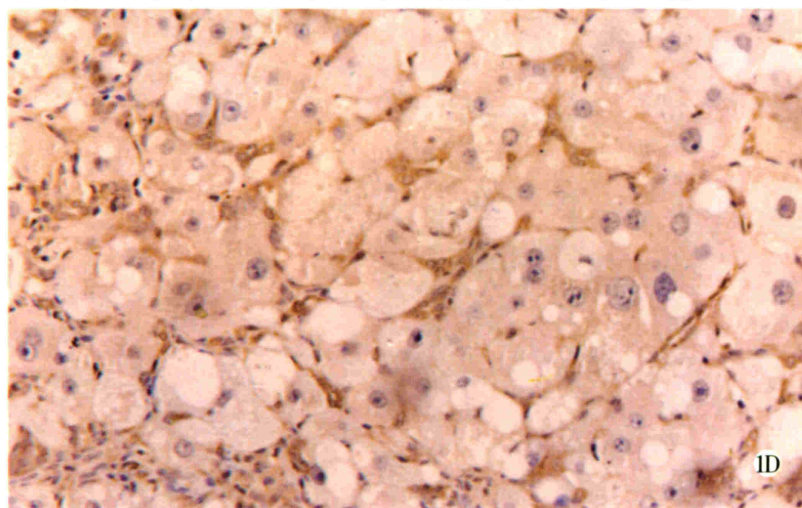
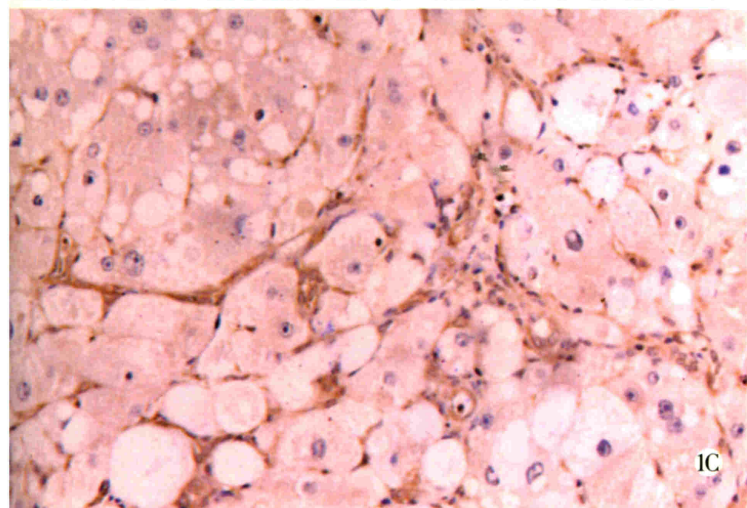
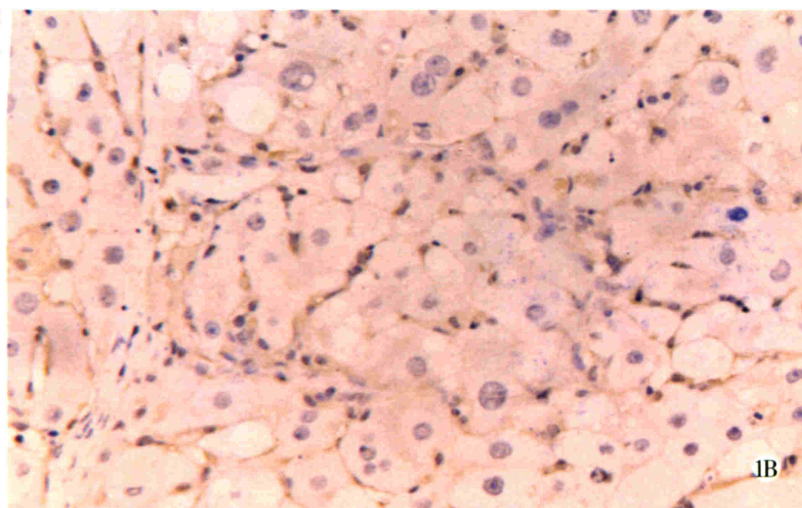
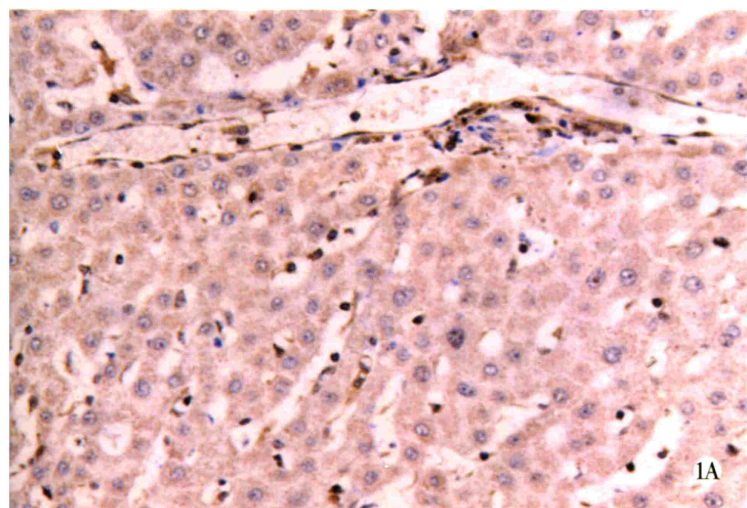
世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期

(Volume 11 Number 6)



6/2003

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 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

述 评	689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海
病毒性肝炎	693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡 697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和 701 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安 705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型 IP_3 受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰
肝 癌	708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静 712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超 716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维
基础 研究	719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉 723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新 726 肝硬化不同病期 ET-1,NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍 730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才 733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖 737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真 741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建成,华积德 745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明 749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿 753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强
临床 研究	756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本伊,吴道宏,邵勇,王孟薇
焦 点 论 坛	760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和 762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴 766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和 768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和 772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为 775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和 776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和 780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云 783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰 785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林 787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪 789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬 791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤 795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和
文 献 综 述	799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆 803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和 806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴 810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴

文献综述	815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴 819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚 823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝 824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元 827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德 829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰 831 老年人消化道急症 黄纯炽
研究快报	834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹 836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆 838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉
临床经验	841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩 842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光 844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静 846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学 848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿 851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群 853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛 855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝 856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 α 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台 859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平 861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晓功,施宝民,穆庆岭,吴秦璜 863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松 865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭 867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华 870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠 871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地 873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群 877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞 875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新 879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强
病例报告	840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳
编委来信	707 711 江学良
投稿细则	附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则
封面故事	730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

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

创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2003-06-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 张建中
排 版 李少华
校 对 李天华

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(PJ)》
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录数据库
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
CN 14-1260/R

邮发代号
82-262

国外代号
M 4481

国内定价
每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000050

抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的PBMCs在动物体内的抑瘤作用

程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静

程虹,刘彦仿,张静,中国人民解放军第四军医大学西京医院病理科
陕西省西安市 710033
张惠中,沈万安,中国人民解放军第四军医大学唐都医院全军骨肿瘤研
究所 陕西省西安市 710038
张菊,中国人民解放军第四军医大学基础部生物化学教研室
陕西省西安市 710033
程虹,女,1967-06-24生,安徽省宣州市人,汉族,病理学博士,讲师。
军队“九·五”重点补充课题, No.98M098
项目负责人:刘彦仿,710033,陕西省西安市,中国人民解放军第四军医大学西
京医院病理科。 yfliu@fmmu.edu.cn
电话:029-3375497
收稿日期:2002-12-23 接受日期:2003-01-02

In vivo antitumour activity of PBMCs via genetic modification of single-chain immunotoxin

Hong Cheng, Yan-Fang Liu, Hui-Zhong Zhang, Wan-An Shen,
Ju Zhang, Jing Zhang

Hong Cheng, Yan-Fang Liu, Jing Zhang, Department of Pathology,
Xijing Hospital Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, Shaanxi
Province, China
Hui-Zhong Zhang, Wan-An Shen, Orthopaedics Oncology Institute of
Chinese PLA, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University,
Xi'an 710038, Shaanxi Province, China
Ju Zhang, Department of Biochemistry, Fourth Military Medical
University, Xi'an 710033, Shaanxi Province, China
Supported by Army Ninth Five Key Project, No.98M098
Correspondence to: Yan-Fang Liu, Department of Pathology, Xijing
Hospital Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, Shaanxi
Province, China. yfliu@fmmu.edu.cn
Received: 2002-12-23 Accepted: 2003-01-02

Abstract

AIM: To investigate *in vivo* antitumour activity of single-chain immunotoxin (sFv-TNF- α fusion protein).

METHODS: HCC-specific killer cells were generated by transducing the recombinant retroviral virus in supernatant of the virus producing cells (C₂₂) into human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). SMMC-7721 xenograft nude mice were given iv either 1×10^6 (0.2 mL) transduced or mock-transduced PBMCs once five days for three weeks and tumour growth was detected.

RESULTS: Tumour growth were (20.8 \pm 4.9) mg/d in PBMCs/PST group and (28.5 \pm 6.7)mg/d in PBMCs/ pLXSN group, with a significant difference ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Genetic modification of PBMCs by single-chain immunotoxin has antitumour activity *In vivo*.

Cheng H, Liu YF, Zhang HZ, Shen WA, Zhang J, Zhang J. *In vivo* antitumour activity of PBMCs via genetic modification of single-chain immunotoxin. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2003;11(6):708-711

摘要

目的:用携带分泌型抗肝癌单链免疫毒素基因(sFv-TNF- α)的重组逆转录病毒感染人外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs),使其表达并分泌针对人肝癌细胞的sFv-TNF- α 融合蛋白,观察转导的PBMCs/PST静脉注射后对荷肝癌裸鼠的抑瘤作用。

方法:分离正常人PBMCs并用PHA和IL-2进行体外刺激培养,用感染性重组病毒产生细胞C₂₂(PA317/PST)产生的病毒上清转导后,经尾静脉输入荷肝癌裸鼠体内,注射细胞数为每只 1×10^6 (0.2 mL),每5 d注射1次,共注射3次。定期观察记录肿瘤生长情况,注射3次后处死,取出瘤组织称质量、记录,进行统计学处理,并制备石蜡切片进行常规HE染色及免疫组化染色观察。

结果:实验组肿瘤生长速率为(20.8 \pm 4.9) mg/d,对照组为(28.5 \pm 6.7) mg/d,经t检验, $P < 0.05$ 。

结论:经重组逆转录病毒转导的PBMCs/PST在裸鼠体内对人肝癌细胞系SMMC-7721移植瘤具有一定的生长抑制作用。

程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静. 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的PBMCs在动物体内的抑瘤作用. 世界华人消化杂志 2003;11(6):708-711
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/708.asp>

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是人类常见的恶性肿瘤之一, 有较高的发病率和死亡率, 历有癌王之称. 其多发生于亚洲、非洲和地中海流域, 全世界每年约有100多万患者死于肝癌, 其中我国就有11万人^[1-7], 且发病率有上升的趋势. 迄今为止, 肝癌的病因和发病机制仍不十分清楚, 更无理想的治疗手段^[8-18]. 随着现代分子生物学和免疫学的发展, 自1990年代初迄今, 已有百余项肿瘤基因治疗方案获准进入临床试验, 但临床疗效与预期的目标之间还存在较大差距, 原因之一就是肿瘤细胞的特异性识别尚未解决. 肿瘤特异性单链抗体的问世为基因治疗靶向性问题的解决提供了新的手段, 近年来成为肿瘤免疫基因治疗中的热点, 目前已有多种单链免疫毒素基因治疗计划进入临床试验^[19-27]. 我们在成功克隆抗肝癌单链抗体基础上, 将其与TNF- α 基因相连构建成分泌型抗肝癌单链免疫毒素基因, 细胞学实验表明, 该重组基因转入

人外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)后可表达并分泌具有特异性结合活性的抗肝癌 sFv-TNF- α 融合蛋白, 后者对体外培养的肝癌细胞具有杀伤作用. 为进一步观察分泌型抗肝癌单链免疫毒素在体内的生物学作用, 我们用携带分泌型抗肝癌单链免疫毒素基因的逆转录病毒产生细胞 C₂₂ 的上清转导人 PBMCs, 观察转导的 PBMCs /PST 静脉注射后对荷肝癌裸鼠的抑瘤作用.

1 材料和方法

1.1 材料 人肝癌细胞系 SMMC-7721 为本室保存, RPMI1640 常规传代培养. 转染的逆转录病毒产生细胞系 C₂₂ 由本室构建^[28], 用 DMEM 常规传代培养. DMEM, G418, SuperscriptTM 逆转录试剂盒和 Trizol Reagent 为 Gibco 公司产品, Polybrene 为 Sigma 公司产品, MTT 为 Serva 公司产品, PHA 购自 Sigma 公司, 超级小牛血清购自杭州四季青生物工程材料研究所. 重组人 IL-2 为上海生物技术研究所产品. 淋巴细胞分离液购自上海试剂二厂.

1.2 方法^[28-30] 消化对数生长期的 SMMC-7721 细胞, 无血清 RPMI1640 培养液洗涤 2 次, 计数活细胞数, 调整细胞数, 将细胞重悬于 PBS 中. 在无菌条件下, 将 0.2 mL 细胞悬液接种于裸鼠胸部皮下, 含活细胞数为每只 5×10^6 , 共 10 只. 接种后置无特殊病原体饲养室饲养, 定期观察记录肿瘤生长情况. 抽取正常人外周血 50 mL, 肝素抗凝, 加入淋巴细胞分离液 50 mL, 室温 1 400 g 离心 30 min, 吸取单个核细胞层悬液, 40 mL 无血清 RPMI1640 洗涤细胞 3 次(1 000 g 离心 10 min), 计数, 用含 200 mL/L 小牛血清的完全 RPMI1640 培养液稀释为活细胞 1×10^9 /L, 加入 5×10^5 /L IL-2 及 5×10^3 μ g/L PHA, 于 37 $^{\circ}$ C, 50 mL/L CO₂ 培养 3 d, 换含 5×10^5 /L IL-2, 200 mL/L 小牛血清的完全 RPMI1640 培养液继续培养 3 d 后, 进行逆转录病毒的转导. 用 C₂₂ 细胞制备重组逆转录病毒上清, 取 C₂₂ 细胞上清(不含 G418) 5 mL 及 8 mg/L Polybrene 感染 1×10^6 个 PBMCs, 置 37 $^{\circ}$ C, 50 mL/L CO₂ 孵箱内培养 6 h, 换普通完全 RPMI1640 培养液, 连续感染 3 d, 转导的 PBMCs 命名为 PBMCs/PST. 对照组 PBMCs 用 PA317/pLXSN(空白载体)细胞上清感染, 转导的 PBMCs 命名为 PBMCs/pLXSN. 接种 7 d 的荷肝癌裸鼠随机分为实验组 5 只和对照组 5 只. 分别离心收集连续感染 3 d 的 PBMCs/PST 和 PBMCs/pLXSN 细胞, 计数, 无血清 RPMI1640 培养液洗涤 2 次后重悬于生理盐水, 从尾静脉注射入裸鼠体内, 实验组注射 PBMCs/PST, 对照组注射 PBMCs/pLXSN, 注射细胞数为每只 1×10^6 (0.2 mL), 每 5 d 注射 1 次, 共注射 3 次. 注射后置无特殊病原体饲养室饲养, 定期观察记录肿瘤生长情况. 注射 3 次后处死各组荷瘤裸鼠, 取出瘤组织称重、记录, 进行统计学处理, 并固定, 制备石蜡切片, 常规 HE 染色、免疫组化染色观察.

2 结果

2.1 荷肝癌裸鼠模型的建立 接种人肝癌细胞系 SMMC-7721 的 10 只裸鼠 7 d 后均成瘤, 移植瘤直径约为 0.58 cm.

2.2 PBMCs/PST 的体内抑瘤作用 经尾静脉注射 PBMCs/PST 3 次后, 肉眼观察接种 SMMC-7721 细胞的实验组裸鼠移植瘤体积较小, 处死后取出瘤组织称质量并计算肿瘤生长速率, 实验组为 (20.8 ± 4.9) mg/d, 对照组为 (28.5 ± 6.7) mg/d, 经 t 检验, $P < 0.05$. HE 染色可见肿瘤细胞呈巢状分布, 纤维组织分隔, 瘤细胞大小不等, 核大且深染, 核分裂相多见(图 1), 符合肝细胞肝癌的组织学形态. 以鼠抗人 TNF- α 多克隆抗体进行免疫组化染色, 可见瘤组织中少数细胞有强、弱不等的阳性信号, 分布于细胞膜上(图 2), 对照组肿瘤组织免疫组化染色未见阳性信号.

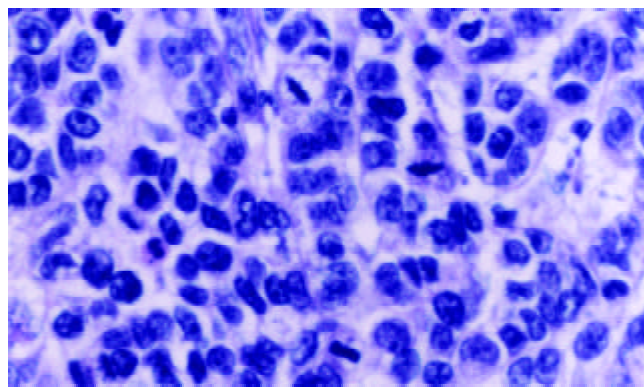


图 1 接种肝癌细胞 HHCC 的裸鼠移植瘤组织 HE 染色 $\times 400$.

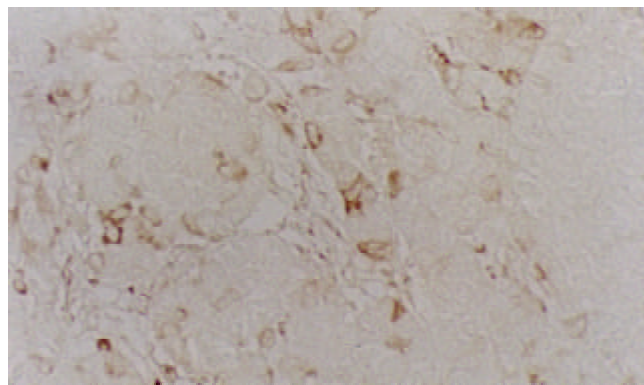


图 2 实验组裸鼠移植瘤免疫组化染色细胞膜阳性 $\times 400$.

3 讨论

要实现基因治疗的目的, 最终必须将目的基因转入靶细胞. 实现人类实体瘤基因治疗的途径主要有 2 种, (1) 在靶细胞的转染(in vivo), 即直接基因治疗途径, 例如将细胞因子或肿瘤抗原的基因表达载体直接体内注射或将 MHC-I 基因直接注射入瘤体内等治疗肿瘤; (2) 离体靶细胞的转染(ex vivo), 即间接基因治疗途径, 必须分离并培养离体的靶细胞, 并在接受基因转移后移植回人体以治疗疾病, 例如应用体外基因修饰的 TIL、瘤苗、成纤维细胞等体内回输或接种的方法治疗肿瘤^[31-34]. 我们选择逆转录病毒介导的体外基因转移方法进行基

因治疗的研究, 要求基因转移的靶细胞既要容易获得, 又要容易回输到人体, 因此, 我们采用PBCs作为基因转移的靶细胞. 由于目前所常用的基因转移方法^[35-41] (包括逆转录病毒载体-包装细胞转移系统)效率均不高, 获得大量的靶细胞是重要的先决条件, 因此, 要求该细胞易于体外培养, 而且具有一定的分裂和增生能力. 此外, 逆转录病毒载体对处于活跃分裂状态的细胞感染率和基因转移率较高, 而对未分化的分裂不十分活跃的细胞感染率和基因转移率较低, 因此, 基因治疗中应尽量选择处于活跃分裂状态的细胞作为靶细胞. PBCs具备上述的各项条件, 目前是一种较理想的基因治疗靶细胞^[42-44]. 虽然有研究表明, TIL抗肿瘤的活性是PBCs的50-100倍, 而且具有良好的肿瘤病灶趋向性和浸润性^[45-49], 但由于其不易分离和培养, 在某些肿瘤如肝癌中TIL数量极少, 无法满足基因治疗中反复操作的要求, 因而其应用受到很大的限制.

我们分离出正常人PBCs, 并用PHA和IL-2进行体外刺激培养, 用携带分泌型抗肝癌单链免疫毒素基因的重组逆转录病毒感染, 使其表达并分泌针对人肝癌细胞的sFv-TNF- α 融合蛋白, 再经尾静脉输入荷肝癌裸鼠体内, 观察转导的PBCs/PST对荷肝癌裸鼠体内肿瘤生长的抑制作用. 本实验结果表明, 经重组逆转录病毒转导的PBCs/PST在裸鼠体内对人肝癌细胞系SMMC-7721移植瘤具有一定的生长抑制作用, 这种抑瘤作用可能是由于转导的PBCs/PST作为外源目的基因的载体, 在体内能够不断表达并分泌针对人肝癌细胞的免疫毒素-TNF- α 融合蛋白, 这种靶向性融合蛋白分子在肝癌移植瘤局部富集, TNF- α 通过与肝癌细胞表面的受体结合而导致跨膜信号的传导, 表现出TNF- α 的生物学活性作用, 从而直接或间接发挥对肝癌细胞的抑制作用^[50-53]. 此外, PBCs/PST分泌的靶向性sFv-TNF- α 融合蛋白的抑瘤作用不仅针对原发灶肿瘤细胞, 而且对转移至身体任何部位甚至进入血管及淋巴管的肿瘤细胞同样具有生长抑制作用, 是集免疫、基因治疗、靶向治疗和过继免疫治疗为一体的一种新的免疫基因治疗方法, 为肝癌的靶向基因治疗提供一条新的途径.

4 参考文献

- 1 Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;49:7-11
- 2 Yang LJ, Wang WL. Preparation of monoclonal antibody against apoptosis-associated antigens of hepatoma cells by subtractive immunization. *World J Gastroenterol* 2002;8:808-814
- 3 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
- 4 Zhang G, Long M, Wu ZZ, Yu WQ. Mechanical properties of hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2002;8:243-246
- 5 Sun ZJ, Pan CE, Liu HS, Wang GJ. Anti-hepatoma activity of resveratrol *in vitro*. *World J Gastroenterol* 2002;8:79-81
- 6 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the

- united states. *Hepatology* 2002;36(Suppl 5):S74-83
- 7 Liu WW. Etiological studies of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:93-95
- 8 Li MS, Yuan AL, Zhang WD, Liu SD, Lu AM, Zhou DY. Dendritic cells *in vitro* induce efficient and special anti-tumor immune response. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:161-163
- 9 Chen HB, Zhang JK, Huang ZL, Sun JL, Zhou YQ. Effects of cytokines on dendritic cells against human hepatoma cell line. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:191-193
- 10 Liu LH, Xiao WH, Yang JL. Effects of 5-Aza 2'-deoxycytidine on growth of human hepatocellular carcinoma cell lines. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:420-423
- 11 Fu JM, Yu XF, Shao YF. Telomerase and primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:461-463
- 12 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
- 13 Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, Rodes J, Bruix J. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123-128
- 14 Llovet JM, Sala M, Bruix J. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2000;6(6 Suppl 2):S11-15
- 15 Bruix J, Llovet JM. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 1999;13:611-622
- 16 Xia SS. Current status of liver transplantation in China. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:645-646
- 17 Chen HY, Liu WH, Qin SK. Induction of arsenic trioxide on apoptosis of hepatocarcinoma cell lines. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:532-535
- 18 Ishikawa M, Yogita S, Miyake H, Fukuda Y, Harada M, Wada D, Tashiro S. Differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma and borderline lesions and therapeutic strategy. *Hepatology* 2002;49:1591-1596
- 19 Peipp M, Kupers H, Saul D, Schlierf B, Greil J, Zunino SJ, Gramatzki M, Fey GH. A recombinant CD7-specific single-chain immunotoxin is a potent inducer of apoptosis in acute leukemic T cells. *Cancer Res* 2002;62:2848-2855
- 20 Ueno A, Arakawa F, Abe H, Matsumoto H, Kudo T, Asano R, Tsumoto K, Kumagai I, Kuroki M, Kuroki M. T-cell immunotherapy for human MK-1-expressing tumors using a fusion protein of the superantigen SEA and anti-MK-1 scFv antibody. *Anticancer Res* 2002;22:769-776
- 21 Pennell CA, Erickson HA. Designing immunotoxins for cancer therapy. *Immunol Res* 2002;25:177-191
- 22 Tur MK, Sasse S, Stocker M, Djabelkhir K, Huhn M, Matthey B, Gottstein C, Pfitzner T, Engert A, Barth S. An anti-GD2 single chain Fv selected by phage display and fused to Pseudomonas exotoxin A develops specific cytotoxic activity against neuroblastoma derived cell lines. *Int J Mol Med* 2001;8:579-584
- 23 Matthey B, Engert A, Barth S. Recombinant immunotoxins for the treatment of Hodgkin's disease (Review). *Int J Mol Med* 2000;6:509-514
- 24 Rosenblum MG, Horn SA, Cheung LH. A novel recombinant fusion toxin targeting HER-2/NEU-over-expressing cells and containing human tumor necrosis factor. *Int J Cancer* 2000;15:88267-88273
- 25 Vallera DA, Kuroki DW, Panoskaltsis-Mortari A, Buchsbaum DJ, Rogers BE, Blazar BR. Molecular modification of a recombinant anti-CD3epsilon-directed immunotoxin by inducing terminal cysteine bridging enhances anti-GVHD efficacy and reduces organ toxicity in a lethal murine model. *Blood* 2000;96:1157-1165
- 26 Tsutsumi Y, Onda M, Nagata S, Lee B, Kreitman RJ, Pastan I. Site-specific chemical modification with polyethylene glycol of recombinant immunotoxin anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2) improves antitumor activity and reduces animal toxicity and immunogenicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8548-8553
- 27 Bera TK, Kennedy PE, Berger EA, Barbas CF, Pastan I. Specific killing of HIV-infected lymphocytes by a recombinant

- immunotoxin directed against the HIV-1 envelope glycoprotein. *Mol Med* 1998;4:384-391
- 28 Cheng H, Liu YF, Zhang HZ, Shen WA. Construction of the recombinant retroviral vector encoding anti-HCC single-chain bifunctional antibody and establishment of a stable virus producing PA317 cell line. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:708-709
 - 29 Chen SY, Yang AG, Chen JD, Kute T, King CR, Collier J, Cong Y, Yao C, Huang XF. Potent antitumour activity of a new class of tumour-specific killer cells. *Nature* 1997;385:78-80
 - 30 Yang AG, Chen SY. A new class of antigen-specific killer cells. *Nat Biotechnol* 1997;15:46-51
 - 31 Dai YM. Targeting chemotherapy: a new focus in gene therapy research. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:469-472
 - 32 Barzon L, Bonaguro R, Castagliuolo I, Chilosi M, Gnatta E, Parolin C, Boscaro M, Palu G. Transcriptionally targeted retroviral vector for combined suicide and immunomodulating gene therapy of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5304-5311
 - 33 Indraccolo S, Habeler W, Tisato V, Stievano L, Piovan E, Tosello V, Esposito G, Wagner R, Uberla K, Chieco-Bianchi L, Amadori A. Gene transfer in ovarian cancer cells: A comparison between retroviral and lentiviral vectors. *Cancer Res* 2002;62:6099-6107
 - 34 Martin KR, Klein RL, Quigley HA. Gene delivery to the eye using adeno-associated viral vectors. *Methods* 2002;28:267-275
 - 35 Mochizuki H, Miura M, Shimada T, Mizuno Y. Adeno-associated virus-mediated antiapoptotic gene delivery: *in vivo* gene therapy for neurological disorders. *Methods* 2002;28:248-252
 - 36 Kim SH, Lechman ER, Kim S, Nash J, Oligino TJ, Robbins PD. Ex vivo gene delivery of IL-1Ra and soluble TNF receptor confers a distal synergistic therapeutic effect in antigen-induced arthritis. *Mol Ther* 2002;6:591-600
 - 37 Wang F, Xia X, Hu H, Li L, Tian Y, Chen X, Huang Q. Liposome-mediated gene transfer into retina. *Chunghua Yenke Tsachih* 2002;38:520-522
 - 38 Pan X, Pan W, Ke CW, Zhang B, Cao GW, Qi ZT. Tetracycline controlled DT/VEGF system gene therapy mediated by adenovirus vector. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:1121-1126
 - 39 Guo JC, Li JC, Fan DM, Qiao TD, Zhang XY. Regulation of HSP70 expression in human gastric cancer cell line SGC7901 by gene transfection. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:773-776
 - 40 Ewert K, Ahmad A, Evans HM, Schmidt HW, Safinya CR. Efficient synthesis and cell-transfection properties of a new multivalent cationic lipid for nonviral gene delivery. *J Med Chem* 2002;45:5023-5029
 - 41 Hurez V, Hutton RD, Oliver J, Matthews RJ, Weaver CK. Gene delivery into primary T cells: overview and characterization of a transgenic model for efficient adenoviral transduction. *Immunol Res* 2002;26:131-141
 - 42 MacGregor RR, Ginsberg R, Ugen KE, Baine Y, Kang CU, Tu XM, Higgins T, Weiner DB, Boyer JD. T-cell responses induced in normal volunteers immunized with a DNA-based vaccine containing HIV-1 env and rev. *AIDS* 2002;16:2137-2143
 - 43 Keating SM, Bollinger RC, Quinn TC, Jackson JB, Carruth LM. Cross-clade T lymphocyte-mediated immunity to HIV Type 1: implications for vaccine design and immunodetection assays. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:1067-1079
 - 44 Papageorgiou K, Isenberg D, Latchman D. Optimisation of herpes simplex virus-based vectors for delivery to human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol Methods* 2002;270:235
 - 45 Dreno B, Nguyen JM, Khammari A, Pandolfino MC, Tessier MH, Bercegeay S, Cassidanius A, Lemarre P, Billaudel S, Labbarriere N, Jotereau F. Randomized trial of adoptive transfer of melanoma tumor-infiltrating lymphocytes as adjuvant therapy for stage III melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:539-546
 - 46 Labbarriere N, Pandolfino MC, Gervois N, Khammari A, Tessier MH, Dreno B, Jotereau F. Therapeutic efficacy of melanoma-reactive TIL injected in stage III melanoma patients. *Cancer Immunol Immunother* 2002;51:532-538
 - 47 Parker C, Milosevic M, Panzarella T, Banerjee D, Jewett M, Catton C, Tew-George B, Gospodarowicz M, Warde P. The prognostic significance of the tumour infiltrating lymphocyte count in stage I testicular seminoma managed by surveillance. *Eur J Cancer* 2002;38:2014
 - 48 Paul S, Calmels B, Acres RB. Improvement of adoptive cellular immunotherapy of human cancer using *ex-vivo* gene transfer. *Curr Gene Ther* 2002;2:91-100
 - 49 Donskov F, Bennesgaard KM, Von Der Maase H, Marcussen N, Fisker R, Jensen JJ, Naredi P, Hokland M. Intratumoural and peripheral blood lymphocyte subsets in patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing interleukin-2 based immunotherapy: association to objective response and survival. *Br J Cancer* 2002;87:194-201
 - 50 Zhang JK, Sun JL, Chen HB, Zeng Y, Qu YJ. Influence of granulocyte macrophage colony stimulating factor and tumor necrosis factor on anti-hepatoma activities of human dendritic cells. *World J Gastroenterol* 2000;6:718-720
 - 51 Cheng H, Liu YF, Zhang HZ, Shen WA, Zhang SZ. Construction and expression of anti-HCC immunotoxin of sFv-TNF- α and GFP fusion proteins. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:640-644
 - 52 Zhang GQ, Yu H, Zhou XQ, Liao D, Xie Q, Wang B. TNF- α induced apoptosis and necrosis of mice hepatocytes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:303-306
 - 53 Liang WJ, Huang ZY, Ding YQ, Zhang WD. Lovo cell line apoptosis induced by cyclo heximide combined with TNF α . *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 1999;7:326-328

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

• 编委来信 •

总编:寄来的 2003 年第 5 期中英文杂志收到,一口气读完,真有点爱不释手。两本杂志,从内容到形式,堪称精品。英文版增加到 244 页,刊登了 51 篇高水平文章;中文版 190 页,刊登了 61 篇文章,信息容量显著增加,既突出了我国在消化系统肿瘤和病毒性肝炎方面研究的优势和特色,又进一步缩短了文章的刊出周期。同时,新一届编委会成员大部分都承担各类课题,为保证杂志论文质量提供了更好的基础。

在栏目设置方面,有好的临床研究方面的论文可专门刊登在《临床研究》专栏中,以推动和提高我国临床研究的水平。

另外,通过电子邮件寄送的录用通知已经收到,今天已按规定将版面费寄出,请查收。相信杂志会越办越好!

江学良编委 2003-05-26



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

