

ISSN 1009-3079

CN 14-1260/R

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 9 月 15 日 第 11 卷 第 9 期

(Volume 11 Number 9)



9/2003

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. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 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 9 月 15 日 第 11 卷

第 9 期 (总第 113 期)

述 评	1269 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升, 尚克中 1273 胃食管反流病的内镜缝合治疗 杨云生, 令狐恩强
胃 癌	1275 α -连接素表达与胃癌生物学行为的关系 徐采朴, 周永宁, 陈渝 1279 老年人胃癌前黏膜癌变的胃镜随访 王孟薇, 杨少波, 张子其, 祝庆孚, 王刚石, 李晖, 姚晨, 吴本俨, 尤纬缔 1282 内皮抑素-血管内皮细胞抑制因子重组腺病毒对荷胃癌裸鼠的治疗 潘欣, 李喆, 张珉, 王泳, 潘卫, 戚中田 1286 PKC β 1 和 PKC β 2 在早期胃癌中的表达 冯瑞娥, 陈杰, 崔全才, 詹阳, 王振宇 1290 二烯丙基二硫对人胃癌 MGC803 细胞生长的影响 张良运, 凌晖, 苏琦, 宋颖, 梁晓秋 1294 胃黏膜癌变过程中 PTEN 基因编码产物的表达及意义 李异玲, 何向民, 郑华川, 吴东璘, 杨雪飞, 辛彦, 傅宝玉 1297 进展期胃癌病理和预后影响因素的关系 黄海力, 吴本俨, 尤纬缔, 申明识 1302 雌激素诱导基因 PS2/TFF1 在胃癌及癌前病变中的表达 李俊美, 罗和生, 姚宏昌 1306 GSTM1, GSTT1 基因多态与胃腺癌及幽门螺杆菌感染的关联 张友才, 邓长生, 周燕, 朱尤庆 1310 基质金属蛋白酶-7 表达与胃癌临床病理生物学行为的关系 孙晋民, 郑华川, 杨雪飞, 辛彦, 张荫昌 1314 毒物代谢酶基因多态与胃癌的关联 叶梅, 刘君炎, 邓长生 1318 胃癌中医证型相关基因的表达谱 刘莺, 李俊军, 朱文锋, 刘平
肝 癌	1322 MUC1 基因免疫抑制 H22 肝癌生长的实验研究 袁时芳, 王岭, 李开宗, 颜真, 韩苇, 张英起 1326 纺锤体组装关卡基因 hsMAD2 在人肝细胞肝癌中的表达及其意义 李擒龙, 王文亮, 张晓晖, 晏伟 1329 GnRH 类似物诱导肝癌细胞凋亡的体外研究 刘庆元, 窦科峰, 张金山, 孙岚, 黄鲁豫, 张远强 1333 bFGF 对人肝癌细胞系 Bel-7402 的生长调控 于卉影, 孙利平, 孙黎光, 丁晓慧 1337 经肝动脉注射 5-FU 白芨微球治疗兔 VX ₂ 移植性肝癌 李欣, 冯敦生, 郑传胜, 柳曦, 孔健 1341 KAI1 正反义基因对 MHCC97-H 肝癌细胞 KAI1 蛋白表达的影响 司遂海, 杨建民, 罗元辉, 房殿春, 周平 1345 中药复方胃肠安血清诱导肝癌 SMMC-7721 细胞分化 赵海磊, 刘成, 赵爱光 1349 肝癌患者乙型肝炎病毒 X 基因变异的研究 代志琰, 徐启桓, 李刚, 马会慧, 汤正好, 舒欣, 姚集鲁 1353 复方中药 99-克星超声介入治疗肝癌裸鼠移植瘤凋亡与增生 林晓东, 林礼务, 何以教, 高上达, 杨发端, 薛恩生 1357 羟基磷灰石纳米粒子诱导人肝癌细胞凋亡模型的构建 刘志苏, 唐胜利, 艾中立, 孙权, 钱群, 何跃明, 朱忠超 1362 β -catenin 和 Cyclin D1 在肝癌肝内转移中的作用 苏小康, 赵先明, 李锦清, 崔学教, 谢晓华, 杨海燕, 徐发彬, 石明 1365 DC 负载凋亡肝癌细胞后的免疫应答 郭建巍, 秦力维, 蔡美英, 吕同德 1369 TRAIL 诱导肝癌细胞系 SMMC-7721 的凋亡作用 李小安, 房殿春, 司佩任, 张汝刚, 杨柳芹, 秦建平
大 肠 癌	1372 大肠肿瘤组织线粒体形态结构定量研究 吴正蓉, 申洪 1375 IL-4 增强 IL-2 活化的 A-NK 细胞对人直肠癌 CC95 的抗肿瘤作用 王志华, 申宝忠, 史历 1378 人源性大肠癌抗原基因的 SEREX 筛选 刘宇虎, 张振书, 钟东, 武金宝, 但汉雷, 赖卓胜, 王亚东, 张亚历, 肖冰 1382 直肠癌组织 CD44v6, DNA 含量的联合检测及临床意义 丁志杰, 单吉贤, 都姝妍 1385 胃泌素拮抗剂增加 CD 自杀基因对结直肠癌细胞的杀伤作用 王小军, 马庆久, 赖大年, 黎成金, 李金茂, 武永忠, 王青 1389 aFGF 和 genistein 对大肠癌细胞株 CCL229 PKC 及 ERK 活性的影响 尚海, 张颐, 单吉贤
基础 研究	1392 牛磺酸对 CCl ₄ 诱导的大鼠肝纤维化的保护作用及其机制的研究 梁健, 杨光业, 张锡流, 庞玉生, 袁海锋, 梁劲松, 黄仁彬, 韦新, 韦明 1396 胰腺移植 ICAM-1 的表达及信号转导的因素 梁健, 王凤山, 刘永锋, 刘利民, 刘树荣, 崔宏, 邵春泉, 何三光

临床研究	1399 聚乙二醇 4 000 治疗老年人功能性便秘 85 例 张长青, 张国伟, 张葵玲, 付奕其
焦点论坛	1402 胃肠道肿瘤的影像诊断和介入治疗 程英升 1402 胃肠道肿瘤的 X 线诊断 尚克中, 程英升, 吴春根 1404 胃肠道肿瘤 CT 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1406 胃肠道肿瘤 MRI 诊断 吴春根, 程英升, 尚克中 1408 胃肠道肿瘤超声诊断 胡兵, 周进祝 1410 胃肠道肿瘤核素诊断 陆汉魁 1413 胃肠道肿瘤血管和非血管双介入治疗 程英升, 尚克中
治疗指南	1416 肝细胞癌的诊断和治疗 陆嵘, 房静远
文献综述	1420 DNA 高甲基化与抑癌基因 刘仲敏, 刘芝华, 吴旻 1425 胃癌供血及其动脉介入化疗的研究进展 沈波, 朱金水 1429 腹膜粘连的分子机制及药物防治 曾健, 李晓辉 1433 肿瘤多药耐药和进展期大肠癌耐药细胞株建立研究进展 姚学清, 林锋 1436 肽转运载体的分子特征 韩飞, 施用晖, 乐国伟, 王立宽 1443 肝星状细胞与肝纤维化的研究进展 蒋业贵, 李兆申 1447 环氧化酶-2 与结直肠癌 姚红兵, 吴爱国, 朱卉娟 1451 幽门螺杆菌疫苗的研究进展 姜政, 黄爱龙, 陶小红, 王丕龙 1457 脂肪酸结合蛋白研究进展 冯爱娟, 陈东风 1460 肝移植后乙型肝炎病毒再感染相关因素的研究进展 王永刚, 王宇明
读者来信	1352 陈祖林 1368 汤伟
消息	1301 欢迎订阅 2004 年度世界华人消化杂志 1332 欢迎订阅 2004 年度 World Journal of Gastroenterology® 1424 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 1450 WJG 搭建我国消化基础 and 临床研究惟一国际交流的平台 1464 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
封面故事	巴松湖又名错宗湖, 在藏文里又是绿色湖水的意思, 位于西藏林芝地区工布江达县境内, 该湖湖面海拔 3464 m, 是川藏东部最大的淡水堰塞湖之一。湖水清澈见底, 四周雪山倒映其中, 湖周原始森林密布, 群山环绕, 景美如画。湖中央飘着一座秀丽的湖心小岛, 湖心岛上有一座错宗寺, 建于唐代末年。(马俐 马娜 摄影)。

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 2003-09-15

原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀

黄象谦

黎介寿

刘耕陶

裘法祖

汤钊猷

王宝恩

危北海

吴孟超

吴成中

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 王先林

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: wjcd@wjgnet.com

出版 世界胃肠病学杂志社

100023, 北京市 2345 信箱

E-mail: wjcd@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

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

www.wjgnet.com

IL-4增强IL-2活化的A-NK细胞对人直肠癌CC95的抗肿瘤作用

王志华, 申宝忠, 史 历

王志华, 史历, 哈尔滨医科大学肿瘤研究所 黑龙江省哈尔滨市 150040
申宝忠, 哈尔滨医科大学第三临床医学院 黑龙江省哈尔滨市 150040
王志华, 男, 1951-03-05 生, 黑龙江省哈尔滨市人, 汉族, 1978年毕业于哈尔滨医科大学, 研究员, 主要从事肿瘤免疫学和肿瘤分子生物学研究。
国家自然科学基金课题, No.39270765
黑龙江省重点攻关课题, No.G00C190401
项目负责人: 王志华, 150040, 黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路 150 号, 哈尔滨医科大学肿瘤研究所. hljwzh@163.com
电话: 0451-2620314 传真: 0451-6665003
收稿日期: 2002-12-10 接受日期: 2002-12-26

IL-4 enhances antitumor effect of IL-2 induced A-NK Cells on human colon carcinoma

Zhi-Hua Wang, Bao-Zhong Shen, Li Shi

Zhi-Hua Wang, Li Shi, Cancer Research Institute, Harbin Medical University, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China
Bao-Zhong Shen, The Third College of Clinical Medicine, Harbin Medical University, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China
Supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 39270765 and the Key Programs of Foundation of Heilongjiang Province, No.G00C190401
Correspondence to: Dr Zhi-Hua Wang, Cancer Research Institute, Harbin Medical University, 150 Haping Road, Harbin 150040, Heilongjiang Province, China. hljwzh@163.com
Received: 2002-12-10 Accepted: 2002-12-26

Abstract

AIM: Using IL-4 combined with IL-2 to induce A-NK cells and to evaluate the cytotoxicity of A-NK cells and its inhibiting effect on colon tumor growth.

METHODS: The A-NK cells were activated with recombinant lymphokine IL-2 combined IL-4, the cytotoxicity of the effector cells was determined by LDH-L release assay. Its antitumor effect was investigated through growth inhibiting of human colon carcinoma cells in nude mice.

RESULTS: IL-2 alone or combined with IL-4 could induce the activity of A-NK cells successively which could kill K562, Anip973 and CC95 tumor cells *in vitro* by LDH-L release assay (39.00 ± 9.16 vs 77.68 ± 12.80 , 43.10 ± 10.05 vs 80.02 ± 13.74 , 42.14 ± 9.72 vs 79.10 ± 12.65 , $P < 0.01$) and inhibit the growth of human colon carcinoma cells in nude mice (1.04 ± 0.15 vs 0.62 ± 0.16 , $P < 0.01$). The results suggested that there was expression of IL-4 receptor on the surface of A-NK cells.

CONCLUSION: IL-4 can enhance the antitumor activity of IL-2 induced A-NK cells. The method may have some potential application value in human cancer treatment.

Wang ZH, Shen BZ, Shi L. IL-4 enhances antitumor effect of IL-2 induced A-NK Cells on human colon carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2003;11(9):1375-1377

摘要

目的: 用IL-4联合IL-2共同诱导A-NK细胞, 研究A-NK细胞体外细胞毒性及对直肠肿瘤生长的抑制作用。

方法: 用基因重组的IL-2和IL-4联合活化A-NK细胞, 用LDH-L释放法测定效应细胞的细胞活性, 同时观察A-NK细胞对人直肠癌细胞在裸鼠体内的生长抑制作用。

结果: IL-2单独或IL-2联合IL-4均可以诱导A-NK细胞, 但二者联合效果更好, 通过LDH-L测定活化的A-NK细胞可在体外杀伤K562, Anip973和CC95细胞(39.00 ± 9.16 vs 77.68 ± 12.80 , 43.10 ± 10.05 vs 80.02 ± 13.74 , 42.14 ± 9.72 vs 79.10 ± 12.65 , $P < 0.01$), 抑制人直肠癌肿瘤在裸鼠体内的生长(1.04 ± 0.15 vs 0.62 ± 0.16 , $P < 0.01$), 提示A-NK细胞膜表面存在IL-4受体的表达。

结论: IL-4能够增强IL-2诱发的A-NK细胞抗肿瘤活性, 此方法在将来肿瘤临床治疗中具有潜在的应用价值。

王志华, 申宝忠, 史历. IL-4增强IL-2活化的A-NK细胞对人直肠癌CC95的抗肿瘤作用. 世界华人消化杂志 2003;11(9):1375-1377
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1375.asp>

0 引言

A-NK细胞(activated natural killer cell)具有独特的生物学特性, 与常规LAK或NK细胞相比有更好的抗肿瘤作用^[1-6]。目前, 国际上A-NK细胞诱导和活化多采用IL-2单独进行^[7-11]。我们分别应用IL-2单独或IL-2和IL-4联合诱导A-NK细胞, 观察了该细胞体外细胞毒活性和对直肠裸鼠体内移植瘤的抑制作用。结果提示应用IL-2和IL-4联合诱导的比较IL-2单独诱导的A-NK细胞具有更高的抗肿瘤效果。

1 材料和方法

1.1 材料 RPMI1640培养液来自Gibco公司; LDH-L试剂盒从中国科学院上海生化研究所购买; 基因重组白介素2(rIL-2)是卫生部长春生物制品研究所的产品; rIL-4从日本Nipro公司购买; K562, 人红白血病细胞株由日本北海道大学惠赠; 人肺腺癌细胞株(Anip973)和直肠癌细胞株CC95由本所建立; Balb/c裸鼠, ♀, 5-6周龄, 从中国医学科学院动物部获得, 在无病原微生物的洁净条件下实验; RPMI1640培养液含100 mL/L小牛血

清(BCS)用于肿瘤细胞培养; 培养人 A-NK 细胞的 RPMI 1640 加入 100 mL/L 的人 AB 型血清; 两种细胞均在 37 °C, 50 mL/L CO₂ 培养箱中培养.

1.2 方法 常规分离脾细胞, 用尼龙毛柱法去除单核细胞后, 用含有 100 mL/L 人 AB 血清的 RPMI 1640 调整细胞浓度为 2×10^8 /mL. 将细胞悬液分 3 组移至培养板中, 第 1 组, 不加细胞因子, 即脾细胞; 第 2 组, 单独加 IL-2 (500 kU/L) 诱导; 第 3 组, 加入 IL-2 (500 kU/L) 和 IL-4 (500 kU/L) 联合诱导. 连续培养 3 d 后用于实验. 效应细胞的细胞毒性采用 LDH-L 释放测定法. 三种靶细胞(K562, Anip973, CC95, 各 10^8 /L)悬液分别加入 96 孔板, 每孔 100 μ L, 效应细胞依不同的效靶比例加入.

% 特异溶解 = (实验溶解 cpm - 自发溶解 cpm) / (最大溶解 cpm - 自发溶解 cpm) \times 100 %

将人直肠癌细胞(CC95) 0.1 mL 注射至 Balb/c 裸鼠背部皮下, 动物随机分成 3 组, 每组 5 只. 第 1 组注射脾细胞作为对照; 第 2 组为 IL-2 诱导的 A-NK 细胞; 第 3 组注射 IL-2 和 IL-4 联合诱导的 A-NK 细胞. 第 1, 3, 5 d, 第 2, 3 组的动物分别静脉注射相应的效应细胞 0.2 mL (1×10^{10} /L), 每 3 d 用卡尺测量肿瘤大小并加以记录.

统计学处理 依实验不同分别采用 t 检验和 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义.

2 结果

2.1 细胞毒性测定 IL-2 单独或 IL-2 联合 IL-4 都能成功地诱导 A-NK 细胞活性. 由 IL-2 和 IL-4 共同诱发的 A-NK 细胞比 IL-2 单独诱发的 A-NK 细胞的杀伤活性又有显著提高, 对 Anip973 的杀伤率分别为 77.38 % 和 38 %, 对 K562 和 CC95 细胞的杀伤作用与之相似(表 1).

表 1 IL-4 和 IL-2 诱导的 A-NK 细胞体外细胞毒性

效应细胞	诱导条件	特异性溶解 (%)		
		Anip973	K562	CC95
脾细胞		4.43 \pm 0.25	3.25 \pm 0.19	3.76 \pm 0.23
A-NK 细胞	IL-2 单独	39.00 \pm 9.16	43.10 \pm 10.05	42.14 \pm 9.72
A-NK 细胞	IL-2+IL-4	77.68 \pm 12.80 ^b	80.02 \pm 13.74 ^b	79.10 \pm 2.65 ^b

E/T = 40/1, ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$) ^b $P < 0.01$, IL-2 单独 vs IL-2+IL-4 联合诱导组.

表 2 IL-4 和 IL-2 诱导 A-NK 细胞对裸鼠人直肠癌 CC95 移植肿瘤 40 d 的抑制作用

组份	肿瘤重量(g)	抑制率(%)
对照组	1.82 \pm 0.11	-
IL2 单独	1.04 \pm 0.15	44.3
IL4+IL-2	0.62 \pm 0.16	66.7 ^b

^b $P < 0.01$, IL-2 单独 vs IL-2+IL-4 联合诱导组.

2.2 A-NK 细胞体内抗肿瘤作用 与对照组相比, 用 A-

NK 细胞治疗裸鼠人直肠移植肿瘤 CC95 取得了明显的抑制生长的作用, 并且 2、3 组之间差异显著($P < 0.01$, 表 2). 结果提示用 IL-4 和 IL-2 共同诱导能更好地活化 A-NK 细胞增强其抗肿瘤作用.

3 讨论

在抗肿瘤免疫中细胞免疫扮演一个重要的角色. 近来很多针对 A-NK 细胞的研究提示与普通 LAK 细胞相比 A-NK 细胞有着更快的扩增速度, 更高的杀伤效果, 由此吸引了大批研究者的广泛关注^[12-16]. Brunson et al^[17]曾报告用荧光标记、IL-2 活化的 A-NK 细胞过继转输后能选择性的聚集到建立的肺或肝转移灶内, 结合到肿瘤细胞和 / 或微小血管的内皮细胞上. Smits et al^[18]指出由于大多数肿瘤细胞表面缺乏 CD18 的表达, A-NK 细胞表面和 CD18 相关的整合素是溶解靶细胞所必须的.

但是如何进一步提高肿瘤生物治疗的作用, 成功的分离, 诱导 A-NK 细胞使之具有较大的抗肿瘤治疗潜力, 增加其疗效是一个不容忽视的课题. 愈来愈多的研究提示不同结构的细胞因子有相似或叠加的生物学活性, 结合应用能够产生累计协同作用, 增加治疗效果同时减少用量, 即达到增效, 减毒的效果^[19-20].

直肠癌是临床上常见的恶性肿瘤, 发病率逐年上升, 很多研究表明该病的发生和多种癌基因和抑癌基因的改变有关^[21-33]. 本研究中, 我们应用 IL-4 和 IL-2 联合或 IL-2 单独诱导 A-NK 细胞在体外取得了抗 K562、Anip973 和 CC95 三种肿瘤细胞的作用, 在裸鼠也成功地抑制了肠癌细胞的生长, 尤其是联合应用的效果更佳, 此结果支持了上述观点, 即联合诱导的效应细胞更加有效.

关于 IL-4 是如何与该细胞的 IL-4 受体结合, 如何触发细胞内的某种结构, 增加 A-NK 细胞的抗肿瘤作用的机制尚未知晓, 该项研究正在进行中.

4 参考文献

- Melder RJ, Kristensen CA, Munn LL, Jain RK. Modulation of A-NK cell rigidity: In vitro characterization and in vivo implications for cell delivery. *Biorheology* 2001;38:151-159
- Gu S, Furukawa H, Yamashita A. Observed localization of the long-term cultured rat adherent natural killer cells in mammary tumor tissues. *Cancer Immunol Immunother* 2000;48:703-713
- Nannmark U, Hokland ME, Agger R, Christiansen M, Kjaergaard J, Goldfarb RH, Bagge U, Unger M, Johansson BR, Albertsson PA, Basse PH. Tumor blood supply and tumor localization by adoptively transferred IL-2 activated natural killer cells. *In Vivo* 2000;14:651-658
- Kim MH, Kitson RP, Albertsson P, Nannmark U, Basse PH, Kuppen PJ, Hokland ME, Goldfarb RH. Secreted and membrane-associated matrix metalloproteinases of IL-2-activated NK cells and their inhibitors. *J Immunol* 2000;164:5883-5889
- Goldfarb RH, Kitson RP, Brunson KW, Yoshino K, Hirota N, Kirii Y, Kotera Y, Inoue Y, Ohashi M. Enhanced anti-metastatic efficacy of IL-2 activated NK (A-NK) cells with novel benzothiazoles. *Anticancer Res* 1999;19:1663-1667
- Hokland M, Kjaergaard J, Kuppen PJ, Nannmark U, Agger R, Hokland P, Basse P. Endogenous and adoptively transferred

- A-NK and T-LAK cells continuously accumulate within murine metastases up to 48 h after inoculation. *In Vivo* 1999;13: 199-204
- 7 Chikamatsu K, Reichert TE, Kashii Y, Saito T, Kawashiri S, Yamamoto E, Whiteside TL. Immunotherapy with effector cells and IL-2 of lymph node metastases of human squamous-cell carcinoma of the head and neck established in nude mice. *Int J Cancer* 1999;82:532-527
- 8 Quintieri L, Rosato A, Amboldi N, Vizler C, Ballinari D, Zanovello P, Collavo D. Delivery of methoxymorpholinyl doxorubicin by interleukin 2-activated NK cells: effect in mice bearing hepatic metastases. *Br J Cancer* 1999;79:1067-1073
- 9 Hagensaars M, Ensink NG, Jonges LE, Chambers WH, Eggermont AM, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Kuppen PJ. The development of a bi-specific anti-CD161A x anti-tumor antibody for rat NK cell targeting. *Immunobiology* 1999;200:31-48
- 10 Ribeiro U Jr, Whiteside TL, Basse PH, Safatle-Ribeiro AV, Huneke CE, Posner MC. Activated natural killer cell tumor retention and cytokine production in colon tumor using a tissue-isolated model. *J Surg Res* 1999;82:78-87
- 11 Blom WM, De Bont HJ, Meijerman I, Kuppen PJ, Mulder GJ, Nagelkerke JF. Interleukin-2-activated natural killer cells can induce both apoptosis and necrosis in rat hepatocytes. *Hepatology* 1999;29:785-792
- 12 Kitson RP, Appasamy PM, Nannmark U, Albertsson P, Gabauer MK, Goldfarb RH. Matrix metalloproteinases produced by rat IL-2-activated NK cells. *J Immunol* 1999;162:3104
- 13 Hagensaars M, Ensink NG, Koelemij R, Basse PH, Eggermont AM, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Kuppen PJ. Regional administration of natural killer cells in a rat hepatic metastasis model results in better tumor infiltration and anti-tumor response than systemic administration. *Int J Cancer* 1998;75: 233-238
- 14 Tonn T, Becker S, Esser R, Schwabe D, Seifried E. Cellular immunotherapy of malignancies using the clonal natural killer cell line NK-92. *J Hematother Stem Cell Res* 2001;10:535-544
- 15 Blom WM, de Bont HJ, Meijerman I, Kuppen PJ, van Der Meulen H, Mulder GJ, Nagelkerke JF. Remodeling of the actin cytoskeleton of target hepatocytes and NK cells during induction of apoptosis. *Cell Motil Cytoskeleton* 2001;49:78-92
- 16 Koelemij R, Hagensaars M, Ensink NG, Eggermont AM, Van De Velde CJ, Fleuren GJ, Kuppen PJ. Administration of BiMab-retargeted T cells in a rat hepatic metastases colon tumour model results in T-cell tumour infiltration independent of the route of administration. *Scand J Immunol* 2001;53:277-281
- 17 Brunson KW, Ohashi M, Miller CA, Kitson RP, Basse PH, Goldfarb RH. Interleukin-2 (IL-2) activated natural killer (A-NK) cells: binding to microvascular endothelial cells and BRM enhancement of cytolytic activity. *In Vivo* 1994;8:71-75
- 18 Smits KM, Kuppen PJ, Eggermont AM, Tamatani T, Miyasaka M, Fleuren GJ. Ratinterleukin-2-activated natural killer (A-NK) cell-mediated lysis is determined by the presence of CD18 on A-NK cells and the absence of major histocompatibility complex class I on target cells. *Eur J Immunol* 1994;24: 171-175
- 19 Wigginton JM, Lee JK, Wilttrout TA, Alvord WG, Hixon JA, Subleski J, Back TC, Wilttrout RH. Synergistic engagement of an ineffective endogenous anti-tumor immune response and induction of IFN-gamma and Fas-ligand-dependent tumor eradication by combined administration of IL-18 and IL-2. *J Immunol* 2002;169:4467-4474
- 20 Wigginton JM, Gruys E, Geiselhart L, Subleski J, Komschlies KL, Park JW, Wilttrout TA, Nagashima K, Back TC, Wilttrout RH. IFN-gamma and Fas/FasL are required for the antitumor and antiangiogenic effects of IL-12/pulse IL-2 therapy. *J Clin Invest* 2001;108:51-62
- 21 Fan YF, Huang ZH. The study progress of gene therapy in colorectal cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:427-430
- 22 Zhang ZS, Zhang YL. The study progress of colorectal cancers in china. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:489-494
- 23 Qu X, Liu JP, Qu H, Su HX. The expression of C-erbB-2 and EGFR in colorectal cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001; 9:838-839
- 24 Qu X, Chen J, Lin TH. The prevention of human colorectal cancer LST174 BY monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:841
- 25 Jin YL, Huang PL, Wang YP, Huang ZQ, Wang JD, Meng M. The relation between the mutation of nm23-H1 gene and metastasis of colorectal cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001; 9:965-966
- 26 Shen ZX, Cao G, Sun J. The clinical pathological significance of the expression of COX-2mRNA in colorectal cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:1082-1084
- 27 Tang ZH, Zhou SQ. The DPC4/Smad4 gene and colorectal cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:1190-1193
- 28 Cai Q, Lu HF, Sun MH, Du X, Fan YZ, Shi DR. Expression of CD44 v3 and v6 protein in human colorectal carcinoma and its relevance with prognosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000; 8:1255-1258
- 29 Xu SH, Feng JG, Li DC, Mou HZ, Lou RC. Relationship between CD44 in the peripheral blood of patients with colorectal cancer and clinicopathological features. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:432-435
- 30 Guo WJ, Wu HJ, Liu YQ, Zhang WD, Huang WB. The expression of Rasp21 and GST-pi in colorectal adenomas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2000;8:104
- 31 Zhou HB, Zhang JM, Yan Y. Inactivation of DPC4 gene in colorectal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2002;10: 1140-1142
- 32 Sun Z, Gao HL. Expression of P21ras P16 protein in colorectal carcinoma and its clinical implication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:1399-1403
- 33 Fan RY, Li SR, Wu ZT, Wu X. Detection of P53 protein, K-ras and APC gene mutation in sporadic colorectal cancer tissue and exfoliative epithelial cells in stool. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2001;9:771-775



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

