

# 肿瘤患者的免疫状态指标

邱继刚, 邱双健, 吴志全

邱继刚, 邱双健, 吴志全, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 上海市 200032  
项目负责人: 邱双健, 200032, 上海市, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所.  
qiusj68@zshospital.com  
电话: 021-64041990  
收稿日期: 2004-02-03 接受日期: 2004-03-02

## 摘要

观察肿瘤患者的免疫状态, 在分析肿瘤发展情况、判断预后和疗效上有重要意义. 本文通过介绍肿瘤患者全身和局部免疫状态的部分评价指标, 旨在寻找有效的检测方法, 设计合理的免疫治疗方案, 对有效激发抗癌免疫、杀灭微小癌灶、防治肿瘤根治术后转移复发具有一定意义.

邱继刚, 邱双健, 吴志全. 肿瘤患者的免疫状态指标. 世界华人消化杂志 2004; 12(6):1427-1431

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1427.asp>

## 0 引言

机体的免疫状态在肿瘤的发生、发展过程中起着十分重要的作用. 观察肿瘤患者的免疫状态, 在分析肿瘤发展情况, 判断其预后和疗效上有一定的意义. 本文就肿瘤患者免疫状态有关指标的研究概况作一综述.

## 1 肿瘤患者全身免疫状态

肿瘤患者免疫状态反映了肿瘤与免疫系统的相互作用, 为患者预后评价及治疗选择提供了有益的观察指标.

1.1 细胞免疫的变化 机体免疫系统中各个细胞克隆不是处于孤立状态, 而是通过相互识别、相互制约和相互刺激构成一个动态平衡的网络结构. 荷瘤宿主全身免疫功能低下时, 常表现在外周静脉血中各细胞亚群功能、构成上的异常, 因此临床上常通过对外周血细胞免疫功能的检测来评估患者的免疫状态.

1.1.1 特异性免疫细胞 主要为T淋巴细胞亚群. 肿瘤患者存在细胞免疫功能紊乱, 表现为CD4减少, CD8增加, CD4/CD8比值下降. CD4<sup>+</sup>T辅助细胞(helper T cell, Th)的分化决定了人体的免疫状态. 大量体内外实验研究发现肿瘤组织多分泌Th2类细胞因子, 机体处于Th2细胞因子优势状态是肿瘤免疫逃逸的机制之一. 已发现非小细胞肺癌、绒癌、卵巢癌、脑胶质瘤、肾癌、结直肠癌、黑色素瘤、淋巴瘤等多种类型肿瘤患者体内发生Th2漂移<sup>[1-2]</sup>. 调节性T细胞(regulatory T cell, Tr)是近几年来提出的概念, 对CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tr细胞的研究是目前的热点. 对胃肠肿瘤患者外周血Tr细胞进行研究发现, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tr的数量与肿瘤预后相关, 其数量越高,

患者预后越差<sup>[3]</sup>. 已有腹水或腹腔种植的进展期肿瘤患者外周血中CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tr明显增多. 从患者体内分离出的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tr细胞只分泌IL-4和IL-10, 而无IL-2和INF- $\gamma$ . 利用外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Tr细胞评价胰腺和乳房肿瘤患者的免疫状况也有相关报道<sup>[4]</sup>. 检测患者外周血T淋巴细胞亚群表达对评估患者的细胞免疫功能及疾病的诊断具有积极的临床意义.

1.1.2 非特异性免疫细胞 包括红细胞(RBC)、自然杀伤细胞(NK)、单核/巨噬细胞以及淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)等. 其中红细胞是人体数量最多的免疫细胞, 能识别和清除循环免疫复合物(IC), 并参与其他一些免疫调节. 1981年, 美国学者Siegel提出“红细胞免疫系统”的概念. 红细胞主要通过红细胞膜上补体1型受体(CR1)与肿瘤细胞发生免疫黏附, 恶性肿瘤患者红细胞CR1减少, 一方面使红细胞对肿瘤细胞的促吞噬作用降低, 另一方面导致IC清除障碍. IC增高加重破坏了宿主抗肿瘤免疫能力, 造成恶性循环, 肿瘤细胞逃逸宿主免疫系统的攻击得以生长繁殖. 临床上, 已发现在乳腺、食管、胃、大肠、肝、卵巢、血液系统等多种肿瘤患者红细胞黏附肿瘤细胞能力降低, 同时还发现在消化道肿瘤患者肿瘤红细胞花环率高低与手术后证实肿瘤发生转移与否有相关性, 手术切除肿瘤可使患者的红细胞免疫功能改善<sup>[5-7]</sup>. 检测红细胞免疫功能在临床上具有重要意义. 自然杀伤细胞(NK)、单核/巨噬细胞以及淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)因在肿瘤局部发挥更强的免疫作用, 将在后文另作介绍.

1.2 体液免疫的变化 众多研究结果表明, 荷瘤动物和癌症患者血清中含有起免疫抑制作用的可溶性物质. 这些肿瘤诱导的体液抑制因子主要分为两大类: 一类为封闭因子(blocking factor), 另一类为血清急性期反应蛋白和正常血清免疫抑制因子.

1.2.1 封闭因子 1970年代初, Hellstrom提出了封闭因子的概念, 认为某些肿瘤抗血清不仅不能使肿瘤消退, 反而阻断了杀伤细胞对肿瘤细胞的细胞毒作用, 促进了肿瘤的发展. 这种作用被称为免疫促进作用(immunologic enhancement). 可溶性白介素2受体(sIL-2R)被认为是一种封闭因子, 自1985年被发现以来, 国内外学者对其进行了大量的研究. 人类恶性肿瘤表达白介素2受体(IL-2R) $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 链.  $\beta$ 和 $\gamma$ 链与IL-2呈高亲和状态, 当接受IL-2刺激后转导并放大跨膜信号. IL-2R $\alpha$ 缺乏胞质内结构域, 但对增加IL-2与其他受体结合力起重要作用. 现已证实<sup>[8]</sup>肿瘤细胞过度表达IL-2R $\alpha$ 与肿

瘤进展迅速和患者预后差密切相关. 在白血病<sup>[9]</sup>、淋巴瘤<sup>[10-11]</sup>、胃癌<sup>[12]</sup>、结直肠癌<sup>[13]</sup>、肺癌<sup>[14]</sup>、卵巢癌<sup>[15]</sup>以及泌尿系统肿瘤<sup>[16-18]</sup>患者, 血清中 sIL-2R 水平明显升高, 且其水平变化与这些疾病的发展和转归密切相关. 激活的 T 细胞在渗透入肿瘤组织发挥抗肿瘤作用的同时, 可能释放了大量 IL-2R $\alpha$  链, 是造成肿瘤患者血清 sIL-2R 升高的主要原因<sup>[11]</sup>. 血清 sIL-2R 在肝癌诊断与预后判断方面的价值尚有争论. Izzo et al<sup>[19]</sup>认为与 AFP 相比, 血清 sIL-2R 水平在肝细胞性肝癌(HCC)患者中异常增高的情况更频繁, 并且是判断 HCC 成功治疗与复发更敏感的指标. 而意大利学者 Parasole et al<sup>[20]</sup>则认为其在临床实际中并不能成为判断 HCC 预后的指标, sIL-2R 不能提高 CLIP(cancer of the liver Italian program)积分的预测能力.

**1.2.2 血清免疫抑制蛋白** 血清免疫抑制蛋白是荷瘤动物和癌症患者血清中所含的另一类起免疫抑制作用的血清蛋白, 包括急性期反应蛋白和正常免疫抑制血清蛋白. 免疫抑制酸蛋白(IAP)是新近发现的一种肿瘤相关标志物, 现已证实<sup>[21]</sup>, 在肿瘤的发生发展过程中, IAP 的含量有显著升高, 已成为卵巢癌和肾癌患者诊断和判断预后的有效指标, 在胃癌、食管癌、子宫癌和结肠癌患者的血清中, IAP 的含量亦明显高于正常人. Takeuchi et al<sup>[22]</sup>对 107 例胃癌术后患者的研究显示, 血清 IAP 含量  $\geq 355$  或  $<355$  的患者, 其术后 5 a 生存率分别为 77.9% 和 92.1%, 提示 IAP 含量与淋巴结转移相关, 是临床判断胃癌患者预后的又一相关指标. IAP 水平的改变与原发肝癌(PHC)发生亦相关<sup>[23]</sup>, PHC 患者的血清 IAP 与健康人相比, 具有显著意义, PHC 患者本身的 IAP 阳性率也达到 83.3%, 表明 IAP 可以为 PHC 患者提供新的血清学诊断方法. 由于肿瘤家族成员具有较高的 IAP 阳性率, IAP 检测被应用于肝癌易患个体的筛选和随访, 可为肝癌的癌前期监控和预防提供又一个新的途径.

## 2 肿瘤局部的免疫状态

肿瘤微环境(tumor microenvironment)是近年来深入研究肿瘤局部淋巴细胞与肿瘤细胞的相互作用而提出的新概念. 由于肿瘤局部有着和正常组织不同的独特性质, 因此把肿瘤局部作为特殊的环境进行研究, 有助于更全面地了解肿瘤逃逸免疫监视的机制.

### 2.1 肿瘤局部的细胞免疫

**2.1.1 调节细胞** 如同全身免疫一样, 肿瘤局部的细胞免疫亦存在着一个复杂的调节网络, T 细胞同样扮演着重要的角色. 最近的文献中, 将许多具有免疫调节作用的淋巴细胞冠以“Tr 细胞”的称谓. (1) CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tr 细胞: 近年积累的大量实验证据表明, 机体主要通过 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tr 细胞以“主动”的方式维持自身免疫耐受(dominant tolerance), CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tr 的主动压抑在参与下调 T 细胞对自身抗原和外来抗原应答中起到关键

作用. 小鼠肿瘤模型揭示 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tr 细胞能抑制肿瘤免疫反应<sup>[24]</sup>. Liyanage et al<sup>[4]</sup>对胰腺癌和乳腺癌患者肿瘤浸润淋巴细胞和局部淋巴结中 Tr 细胞的研究发现, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tr 细胞数量在肿瘤局部显著增多, 同时表达 CTLA-4 和 CD45RO, 并分泌 TGF- $\beta$  和 IL-10, 但不表达 INF- $\gamma$ . 并且当与激活的 CD8<sup>+</sup> 细胞和 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 细胞共同培养时, Tr 细胞明显抑制其增生和分泌 INF- $\gamma$ . 肿瘤微环境中的 Tr 细胞减轻了抗肿瘤免疫反应, 并能部分解释 T 细胞对肿瘤抗原的弱应答现象. 可以肯定地说, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tr 细胞作为一个具有独立功能的 T 细胞亚群, 在维持自身免疫耐受过程中具有不可替代的作用. 然而关于这些细胞的作用机制和免疫生物学特性尚有许多不明之处, 能否作为肿瘤患者局部免疫的监测指标有待进一步研究. (2) NKT 细胞: NKT 细胞又名 NK1<sup>+</sup>-T 细胞或自然 T 细胞, 具有 NK 细胞和 T 细胞的表型特征, 同时表达 TCR- $\alpha\beta$  或 TCR- $\gamma\delta$  与 NK 细胞受体如 CD16、CD56、CD69、CD161、KIR 受体和或 CD94 等, 是表达不同 TCR 和 NK 受体的 T 细胞构成的群体<sup>[25]</sup>. NKT 细胞的发育以及活化受 CD1d 限制<sup>[26]</sup>, CD1d 限制性 NKT 细胞在多种免疫应答中起到重要的调节作用. 现已发现在肺癌、前列腺癌和肝肿瘤患者体内 CD1d 限制性 V $\alpha$ 24<sup>+</sup>V $\beta$ 11<sup>+</sup> NKT 细胞数量大大减少, 并且分泌 INF- $\gamma$  的能力也有所下降. 对前列腺癌患者的研究证实了 NKT 与肿瘤进展的关系, PSA 呈进行性升高的患者, 其体内 NKT 数明显下降<sup>[27]</sup>. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Tr 细胞对 NKT 细胞的胞间接触(cell-to-cell contact)抑制是导致 NKT 细胞功能下降的原因之一. 最近有报道<sup>[28]</sup>利用装载  $\alpha$ -半乳糖神经酰胺的 1 型 DC 及 IL-15 刺激 V $\alpha$ 24<sup>+</sup>V $\beta$ 11<sup>+</sup> NKT, 可使其产生大量 INF- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 GM-CSF, 并引起强烈的细胞毒性反应. 更重要的是, 他能使 Th2 细胞因子分化向 Th1 细胞因子逆转, 预示人类 V $\alpha$ 24<sup>+</sup>V $\beta$ 11<sup>+</sup> NKT 细胞群具有可塑性. 缺乏肝脏 NKT 细胞的肝癌患者更易于发生转移<sup>[29]</sup>. 肝癌患者肝脏内的 V $\alpha$ 24<sup>+</sup>V $\beta$ 11<sup>+</sup> NKT 数量只有正常人的 1/5, 但经  $\alpha$ -半乳糖神经酰胺激活后却能释放和正常肝脏等量的 INF- $\gamma$ , 其具体机制尚待进一步研究.

**2.1.2 树突状细胞(dendritic cell, DC)** DC 是目前已知功能最强的专职抗原呈递细胞, 广泛分布于外周淋巴组织, 决定免疫反应的最终走向, 激活免疫或诱导耐受. 研究资料表明, 绝大多数实体肿瘤及其周围组织中都有 DC 浸润. 文献报道肿瘤组织内 DC 的浸润程度与结直肠癌、肺癌、甲状腺癌、胃癌及舌癌的预后有密切关系, DC 高度浸润者伴肿瘤分化程度高, 预后好; DC 轻度浸润者则伴肿瘤分化程度低且恶性进展. 有关肿瘤局部免疫状态的研究一般以测定 S-100<sup>+</sup>的 DC 的密度作为局部免疫水平的指标. Ishigami et al<sup>[30]</sup>用 S-100 蛋白免疫组化法对 203 例食管癌组织切片染色, 根据 DC 的数目, 将 DC 浸润程度分为两级: 低度浸润(0-20 个 DC 细胞/HPF)和高度浸润(>20 个 DC 细胞/HPF), 并观察 DC 浸

润程度与患者的预后的关系, 结果发现高度 DC 浸润者与低度浸润者相比, 远处淋巴结转移率及临床分期降低, 肿瘤患者 5 a 生存率延长( $P < 0.01$ ). 肿瘤组织浸润 DC 数量能否作为人类肺癌预后指标尚存在争议<sup>[31]</sup>. 此外, 有学者认为 DC 功能缺陷与肿瘤的预后也有关系. 目前有关 HCC 组织内树突状细胞浸润的临床意义尚不清楚, 有结果表明<sup>[32]</sup>, 肝癌组织内 DC 可能需在淋巴细胞存在的情况下才能提高宿主的免疫状态.

2.1.3 效应细胞 主要有 (1) CTL 和 NK 细胞: 肿瘤局部免疫以特异性细胞免疫为主导, 其效应细胞为活化的 CTL 和 NK 细胞, 可通过穿孔素 / 颗粒酶介导的细胞毒途径和 Fas/FasL 介导的细胞凋亡途径发挥作用. 测定 CTL 和 NK 细胞在肿瘤组织内的浸润密度可直接反映其免疫状况. 颗粒酶 B<sup>[33]</sup> (Granzyme B, GrB) 是丝氨酸蛋白酶家族中的原型成员, 主要由 CTL 产生, 用于杀伤靶细胞. GrB<sup>+</sup> 淋巴细胞主要有 CD4<sup>+</sup>CTL、CD8<sup>+</sup>CTL 及 NK 细胞, 其中以 CD8<sup>+</sup> 和 NK 细胞为主. 因此 GrB<sup>+</sup> 的 CTL、NK 细胞密度可直接反映肿瘤局部免疫状态, 较外周血免疫指标能更准确地反映宿主的抗肿瘤免疫反应水平. (2) 肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL): 肿瘤增生部位的效应细胞多数为 T 细胞, 即 TIL. 与 LAK 细胞相比, TIL 具有更强的特异性杀伤活性, 其体内抗癌活性是 LAK 细胞的 50-100 倍. 长期以来大多数学者认为, TIL 细胞是 T 淋巴细胞, 并且 T 细胞中以 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 为主. 但也有不同的报道, Santin et al<sup>[34]</sup> 在研究不同来源的 TIL 表型时, 发现来源于肿瘤组织的 TIL, CD3<sup>+</sup>T 细胞占优势, 在外周血中 CD4<sup>+</sup>、CD19<sup>+</sup> 和 CD56<sup>+</sup>T 细胞比其他来源的组织要高, 而 CD25 在三者中则没有显著差异. Riemann et al<sup>[35]</sup> 研究发现 NSCLC-TIL 表型明显高于外周血, 但表型表达对预后无影响. 对肿瘤肝转移患者局部的 TIL 研究发现<sup>[36]</sup>, 转移灶周围的 TIL 以 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 的  $\alpha\beta$ T 细胞为主, 转移灶周围的免疫反应远远超过肿瘤本身, 并且与原发肿瘤的类型、转移灶的数目和大小无关. 这提示 TIL 部分参与了肝脏与转移肿瘤间相互作用, 免疫反应局限于肿瘤外围可能是由于肿瘤防御机制不足所致.

## 2.2 肿瘤细胞产物的免疫作用

2.2.1 细胞因子(cytokine, CK) 与肿瘤相关的 CK 种类繁多, 目前的研究主要集中在 (1) 转化生长因子(transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ): TGF- $\beta$  是近几年来研究较为深入且颇受人们重视的细胞因子, 与肿瘤的关系目前尚无确切定论. TGF- $\beta$  在肿瘤的发生过程中起着双向调节作用<sup>[37]</sup>, 在肿瘤形成早期, TGF- $\beta$  具有明显抑制肿瘤形成作用, 而在肿瘤发生、进展和转移过程中, 则起促进作用. Teraoka et al<sup>[38]</sup> 研究表明, 肿瘤患者体内 TGF- $\beta$ 1 水平明显高于正常对照组, 并与肿瘤的病程有关. Shim et al<sup>[39]</sup> 通过对结肠癌患者血浆 TGF- $\beta$ 1 水平的测定发现, 结肠癌患者 TGF- $\beta$ 1 水平明显高于正常对照组, 并证实与病程密切相关( $P < 0.01$ ). 对人类其他肿瘤

如卵巢癌、前列腺癌等的研究也有类似结果<sup>[40-41]</sup>, 这说明 TGF- $\beta$  在肿瘤的进展、浸润及转移方面具有重要作用. TGF- $\beta$  及其受体可能成为预测肿瘤预后的重要指标, 并可用来检测手术或药物化疗的临床效果. (2) IL-10: IL-10 是一种负性免疫调节细胞因子. 当机体发生肿瘤时, IL-10 的水平异常升高. Th2 细胞是 IL-10 的主要来源, 近年来研究发现<sup>[42]</sup>, Tr1 也是 IL-10 的重要来源之一. 此外, 肿瘤本身也产生 IL-10, 用 RT-PCR 方法检测 IL-10 mRNA 在组织中的表达, 发现在多种肿瘤组织中均可检测到 IL-10, 包括宫颈癌<sup>[43]</sup>、淋巴瘤<sup>[44]</sup>和黑色素瘤<sup>[45]</sup>等, 而在正常组织中, IL-10 mRNA 不表达或表达量极少. 大量研究表明 IL-10 是肿瘤发生、发展过程中一种重要的免疫抑制因子. 在手术或放化疗后好转的肿瘤患者中, IL-10 水平较治疗前下降. 因此现在有学者提出可以用 IL-10 作为诊断肿瘤和预后的一个指标<sup>[46]</sup>.

2.2.2 代谢产物及其他 某些肿瘤细胞的代谢产物也具有免疫抑制活性, 他们在肿瘤局部阻止免疫细胞对肿瘤的杀伤起着重要的作用. 一氧化氮(NO)是生物体内一种结构简单的自由基, 由一氧化氮合酶(NOS)催化左旋精氨酸(L-Arg)生成, 参与调节人体一系列的生理功能及病理过程. Thomsen et al<sup>[47]</sup>认为, 肿瘤微环境中的细胞因子和化学因子可为巨噬细胞维持低水平的 NO 和活性提供适当的信号, 有利于肿瘤的发展. 在胃癌, 大量研究表明, 胃癌患者血清 NO 水平低下, 这可能与肿瘤大量增生, 产生大量代谢产物以及多量 NOS 抑制因子释放入血有关, 低浓度 NO 可促进肿瘤的发展和转移. 在肝脏, Kupffer 细胞可以合成 NO, NO 与 T 细胞增生功能的抑制、树突状细胞和效应 T 细胞的凋亡有关, 提示 NO 可能在机体自身免疫反应以及移植免疫中发挥调节作用.

以上介绍的只是肿瘤患者免疫状态部分评价指标的研究情况. 癌症患者体内真正的抗癌反应与体外检测到的免疫反应关联较少, 提示对体内肿瘤免疫的真正调控机制了解甚少. 为什么机体不能通过免疫系统有效地清除肿瘤组织(免疫监视), 就像免疫系统对付那些入侵的病原体那样呢? 由于越来越多的研究表明免疫系统对肿瘤具有抑制和选择的双重作用, 故有人主张将“免疫监视”的概念扩展为“免疫编辑(immunoediting)”<sup>[48]</sup>. 因此, 深入研究肿瘤局部微环境的变化以及肿瘤对局部和全身免疫反应的双重作用, 设计合理的免疫治疗方案, 对有效激发抗癌免疫、杀灭微小癌灶、防治肿瘤根治术后转移复发具有重要的意义.

## 3 参考文献

- 1 Yamazaki K, Yano T, Kameyama T, Suemitsu R, Yoshino I, Sugio K. Clinical significance of serum TH1/TH2 cytokines in patients with pulmonary adenocarcinoma. *Surgery* 2002;131 (Suppl 1): S236-S241
- 2 Tatsumi T, Kierstead LS, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Finke JH, Bukowski RM, Mueller-Berghaus J, Kirkwood JM,

- Kwok WW, Storkus WJ. Disease-associated bias in T helper type 1 (Th1)/Th2 CD4(+) T cell responses, against MAGE-6 in HLA-DRB10401(+) patients with renal cell carcinoma or melanoma. *J Exp Med* 2002;196:619-628
- 3 Sasada T, Kimura M, Yoshida Y, Kanai M, Takabayashi A. CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression. *Cancer* 2003;98:1089-1099
- 4 Liyanage UK, Moore TT, Joo HG, Tanaka Y, Herrmann V, Doherty G, Drebin JA, Strasberg SM, Eberlein TJ, Goedegebuure PS, Linehan DC. Prevalence of regulatory T cells is increased in peripheral blood and tumor microenvironment of patients with pancreas or breast adenocarcinoma. *J Immunol* 2002;169:2756-2761
- 5 Junnikkala S, Hakulinen J, Jarva H, Manuelian T, Bjorge L, Butzow R, Zipfel PF, Meri S. Secretion of soluble complement inhibitors factor H and factor H-like protein (FHL-1) by ovarian tumor cells. *Br J Cancer* 2002;87:1119-1127
- 6 Durrant LG, Spendlove I. Immunization against tumor cell surface complement-regulatory proteins. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:959-966
- 7 王菊兰, 孙励, 宗媛, 韩洪涛, 刘景田. 恶性肿瘤患者红细胞免疫功能及CR1免疫调节功能的观察. *实用癌症杂志* 2001;16:617-618
- 8 Kuhn DJ, Smith DM, Pross S, Whiteside TL, Dou QP. Overexpression of interleukin-2 receptor alpha in a human squamous cell carcinoma of the head and neck cell line is associated with increased proliferation, drug resistance, and transforming ability. *J Cell Biochem* 2003;89:824-836
- 9 Fujiwara H, Arima N, Ohtsubo H, Matsumoto T, Kukita T, Kawada H, Imaizumi R, Ozaki A, Matsushita K, Tei C. Clinical significance of serum neuron-specific enolase in patients with adult T-cell leukemia. *Am J Hematol* 2002;71:80-84
- 10 Matsubayashi H, Takagaki S, Otsubo T, Iiri T, Kobayashi Y, Yokota T, Shichijo K, Iwafuchi M, Kijima H. Pancreatic T-cell lymphoma with high level of soluble interleukin-2 receptor. *J Gastroenterol* 2002;37:863-867
- 11 Wakao D, Murohashi I, Tominaga K, Yoshida K, Kishimoto K, Yagasaki F, Itoh Y, Itoh K, Sakata T, Kawai N, Kayano H, Suzuki T, Matsuda A, Hirashima K, Bessho M. Serum thymidine kinase and soluble interleukin-2 receptor predict recurrence of malignant lymphoma. *Ann Hematol* 2002;81:140-146
- 12 Murakami S, Sakata H, Tsuji Y, Okubo K, Hamada S, Hirayama R. Serum soluble interleukin-2 receptor as a predictor of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Dig Surg* 2002;19:9-13
- 13 Sakata H, Murakami S, Hirayama R. Serum soluble interleukin-2 receptor (IL-2R) and immunohistochemical staining of IL-2R/Tac antigen in colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2002;7:312-317
- 14 Naumnik W, Chyczewska E. The clinical significance of serum soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R) concentration in lung cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2001;39:185-186
- 15 Sedlaczek P, Frydecka I, Gabrys M, Van Dalen A, Einarsson R, Harlozinska A. Comparative analysis of CA125, tissue polypeptide specific antigen, and soluble interleukin-2 receptor alpha levels in sera, cyst, and ascitic fluids from patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2002;95:1886-1893
- 16 Shabtai M, Ye H, Frischer Z, Martin J, Waltzer WC, Malinowski K. Increased expression of activation markers in renal cell carcinoma infiltrating lymphocytes. *J Urol* 2002;168:2216-2219
- 17 Magno C, Melloni D, Gali A, Mucciardi G, Nicocia G, Morandi B, Melioli G, Ferlazzo G. The anti-tumor activity of bacillus Calmette-Guerin in bladder cancer is associated with an increase in the circulating level of interleukin-2. *Immunol Lett* 2002;81:235-238
- 18 Kallio JP, Tammela TL, Marttinen AT, Kellokumpu-Lehtinen PL. Soluble immunological parameters and early prognosis of renal cell cancer patients. *J Exp Clin Cancer Res* 2001;20:523-528
- 19 Izzo F, Cremona F, Delrio P, Leonardi E, Castello G, Pignata S, Daniele B, Curley SA. Soluble interleukin-2 receptor levels in hepatocellular cancer: a more sensitive marker than alpha fetoprotein. *Ann Surg Oncol* 1999;6:178-185
- 20 Parasole R, Izzo F, Perrone F, Pignata S, Galati MG, Leonardi E, Castiglione F, Orlando R, Castello G, Esposito G, Gallo C, Daniele B. Prognostic value of serum biological markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:3504-3509
- 21 Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Miyazawa Y, Shihatori T, Hayashi H, Aoki T, Sugaya M, Gunji Y, Kobayashi S, Ochiai T. Prognostic value of preoperative serum immunosuppressive acidic protein in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2003;16:102-106
- 22 Takeuchi H, Maehara Y, Tokunaga E, Koga T, Kakeji Y, Sugimachi K. Prognostic value of preoperative immunosuppressive acidic protein levels in patients with gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003;50:289-292
- 23 李明烈. 原发性肝癌患者及其家族成员血清免疫抑制酸性蛋白的分析. *中国医师杂志* 2003;5:47-48
- 24 Golgher D, Jones E, Powrie F, Elliott T, Gallimore A. Depletion of CD25+ regulatory cells uncovers immune responses to shared murine tumor rejection antigens. *Eur J Immunol* 2002;32:3267-3275
- 25 Doherty DG, O'Farrelly C. Innate and adaptive lymphoid cells in the human liver. *Immunol Rev* 2000;174:5-20
- 26 Godfrey DI, Hammond KJ, Poulton LD, Smyth MJ, Baxter AG. NKT cells: facts, functions and fallacies. *Immunol Today* 2000;21:573-583
- 27 Schwemmer B. Natural killer T cells in patients with prostatic carcinoma. *Urol Int* 2003;71:146-149
- 28 van der Vliet HJ, Molling JW, Nishi N, Masterson AJ, Kolgen W, Porcelli SA, van den Eertwegh AJ, von Blomberg BM, Pinedo HM, Giaccone G, Scheper RJ. Polarization of Valpha24+ Vbeta11+ natural killer T cells of healthy volunteers and cancer patients using alpha-galactosylceramide-loaded and environmentally instructed dendritic cells. *Cancer Res* 2003;63:4101-4106
- 29 Kenna T, Golden-Mason L, Porcelli SA, Koezuka Y, Hegarty JE, O'Farrelly C, Doherty DG, Mason LG. NKT cells from normal and tumor-bearing human livers are phenotypically and functionally distinct from murine NKT cells. *J Immunol* 2003;171:1775-1779
- 30 Ishigami S, Natsugoe S, Matsumoto M, Okumura H, Sakita H, Nakashima S, Takao S, Aikou T. Clinical implications of intratumoral dendritic cell infiltration in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep* 2003;10:1237-1240
- 31 赵瑞景, 冯惠东, 王秀荣, 胡代伦, 朱铁年. 树突状细胞浸润与肺癌预后相关性研究. *中国肺癌杂志* 2002;5:112-114
- 32 殷晓煜, 吕明德, 梁力建, 赖英荣, 黄洁夫, 李智. 肝癌组织内树突状细胞及淋巴细胞浸润的临床意义. *中华外科杂志* 2002;40:336-338
- 33 Hu SX, Wang S, Wang JP, Mills GB, Zhou Y, Xu HJ. Expression of endogenous granzyme B in a subset of human primary breast carcinomas. *Br J Cancer* 2003;89:135-139
- 34 Santin AD, Hermonat PL, Ravaggi A, Bellone S, Roman JJ, Smith CV, Pecorelli S, Radominska-Pandya A, Cannon MJ, Parham GP. Phenotypic and functional analysis of tumor-infiltrating lymphocytes compared with tumor-associated lymphocytes from ascitic fluid and peripheral blood lymphocytes in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:254-256
- 35 Riemann D, Wenzel K, Schulz T, Hofmann S, Neef H, Lautenschlager C, Langner J. Phenotypic analysis of T lymphocytes isolated from non-small cell lung cancer. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;11:215-218
- 36 Kasper HU, Drebbel U, Zur Hausen A, Stippel D, Dienes HP, Dries V. Dominance of CD4+ alpha/beta T-cells and inferior role of innate immune reaction in liver metastases. *Anticancer*

- Res 2003;23:3175-3181
- 37 Lu L, Thomson AW. Manipulation of dendritic cells for tolerance induction in transplantation and autoimmune disease. *Transplantation* 2002;73(Suppl 1):s19-s22
- 38 Teraoka H, Sawada T, Yamashita Y, Nakata B, Ohira M, Ishikawa T, Nishino H, Hirakawa K. TGF-beta1 promotes liver metastasis of pancreatic cancer by modulating the capacity of cellular invasion. *Int J Oncol* 2001;19:709-715
- 39 Shim KS, Kim KH, Han WS, Park EB. Elevated serum levels of transforming growth factor-beta1 in patients with colorectal carcinoma: its association with tumor progression and its significant decrease after curative surgical resection. *Cancer* 1999;85:554-559
- 40 Toomey D, Condrón C, Wu QD, Kay E, Harmey J, Broe P, Kelly C, Bouchier-Hayes D. TGF-beta1 is elevated in breast cancer tissue and regulates nitric oxide production from a number of cellular sources during hypoxia re-oxygenation injury. *Br J Biomed Sci* 2001;58:177-183
- 41 Francis-Thickpenny KM, Richardson DM, van Ee CC, Love DR, Winship IM, Baguley BC, Chenevix-Trench G, Shelling AN. Analysis of the TGF beta functional pathway in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 2001;85:687-691
- 42 Groux H. An overview of regulatory T cells. *Microbes Infect* 2001;3:883-889
- 43 Sheu BC, Lin RH, Lien HC, Ho HN, Hsu SM, Huang SC. Predominant Th2/Tc2 polarity of tumor-infiltrating lymphocytes in human cervical cancer. *J Immunol* 2001;167:2972-2978
- 44 Urosevic M, Willers J, Mueller B, Kempf W, Burg G, Dummer R. HLA-G protein up-regulation in primary cutaneous lymphomas is associated with interleukin-10 expression in large cell T-cell lymphomas and indolent B-cell lymphomas. *Blood* 2002;99:609-617
- 45 Lauerova L, Dusek L, Simickova M, Kocak I, Vagundova M, Zaloudik J, Kovarik J. Malignant melanoma associates with Th1/Th2 imbalance that coincides with disease progression and immunotherapy response. *Neoplasma* 2002;49:159-166
- 46 Naruke M, Abe Y, Hatanaka H, Ohnishi Y, Yamazaki H, Kijima H, Nakamura M, Ueyama Y, Kobayashi K. Interleukin-10 expression is correlated with growth fraction in human non-small cell lung cancer xenografts. *Int J Oncol* 2001;18:1213-1217
- 47 Thomson AW, Lu L. Are dendritic cells the key to liver transplant tolerance? *Immunol Today* 1999;20:27-32
- 48 Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002;3:991-998

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 《中国生物学文摘》收录 WJG 和世界华人消化杂志

本刊讯 经专家评估和遴选, *World Journal of Gastroenterology* (WJG) 和世界华人消化杂志被《中国生物学文摘》和中国生物学文献数据库收录. 中国生物学文献数据库在期刊的基础上开发建设, 数据量已达 20 万多条, 并形成了期刊、光盘、网络版系列产品.《中国生物学文摘》1998 年获得第六次全国科技期刊文献检索出版物评比一等奖.(世界胃肠病学杂志 2004-05-05)

## CAB Abstracts 和 Global Health 收录 World Journal of Gastroenterology

本刊讯 CAB International 对 WJG 仔细评阅, 发现 WJG 报到的范围与 CAB International 兴趣范围一致, 因此 CAB International 将 WJG 收录在 CAB Abstracts 和 Global Health 的索引内. CAB International 是一个非盈利的政府之间的组织, 致力于全球范围传播知识. CAB 覆盖全球的优秀杂志, 全球数据库的用户能够获得全文.(世界胃肠病学杂志 2004-06-15)