

# 胰腺癌的生物治疗研究进展

王国江, 高泽立

**背景资料**  
胰腺癌是恶性程度最高的肿瘤之一, 预后很差, 传统的治疗方法对其疗效及预后无明显改善, 而应用生物学手段治疗则有可能成为改善胰腺癌疗效和预后的一条有效途径。

王国江, 上海交通大学医学院附属第三人民医院消化科 上海市 201900  
高泽立, 上海交通大学医学院附属第三人民医院感染科 上海市 201900  
通讯作者: 高泽立, 201900, 上海市漠河路280号, 上海交通大学医学院附属第三人民医院感染科. gzeli@vip.sina.com  
电话: 021-56691101-6711  
收稿日期: 2007-09-20 修回日期: 2007-12-23

## Advances in biological therapy for pancreatic cancer

Guo-Jiang Wang, Ze-Li Gao

Guo-Jiang Wang, Department of Gastroenterology, No. 3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201900, China  
Ze-Li Gao, Department of Infectious Diseases, No. 3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201900, China  
Correspondence to: Ze-Li Gao, Department of Infectious Diseases, No. 3 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201900, China. gzeli@vip.sina.com  
Received: 2007-09-20 Revised: 2007-12-23

## Abstract

The pathogenesis of pancreatic cancer is concealed, its progress is rapid, its prognosis is poor, and the mortality rate is high. Surgery is the main form of treatment, but an early diagnosis is extremely difficult, and a majority of patients have lost the chance of surgical treatment when they receive a definite diagnosis. The clinical efficacy of chemotherapy and radiotherapy is not exact and most of these treatments have many adverse effects. With the development of biotechnology, biological therapy for pancreatic cancer, e.g., immunotherapy and gene therapy, is becoming increasingly popular. Careful application of biological therapy can improve the prognosis of pancreatic cancer.

**Key Words:** Pancreatic cancer; Biological therapy; Immunotherapy; Gene therapy

Wang GJ, Gao ZL. Advances in biological therapy for pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(1): 56-61

## 摘要

胰腺癌发病隐匿, 进展迅速, 死亡率高, 预后差. 手术虽是主要治疗手段, 但因早期诊断困难, 大部分患者确诊时已无手术机会. 放疗、化疗疗效不确切, 且有较多副作用. 随着生物技术的发展, 针对胰腺癌所进行的基因治疗、免疫治疗等生物治疗研究日趋增多, 使得对该病的治疗手段更加多样化. 合理运用生物治疗将会改善胰腺癌的预后.

**关键词:** 胰腺癌; 生物疗法; 免疫疗法; 基因疗法

王国江, 高泽立. 胰腺癌的生物治疗研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16(1): 56-61  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/56.asp>

## 0 引言

胰腺癌(pancreatic cancer, PC)是恶性程度很高的肿瘤, 因其独特的解剖位置, 症状隐匿, 早期诊断困难, 其根治性切除术后较高的复发与转移率以及对传统化疗、放疗不敏感已成为制约胰腺癌有效治疗的主要障碍<sup>[1-2]</sup>. 据统计, 肿瘤患者只有约15%病例可进行手术治疗, 5年生存率不足3%, 超过90%患者在确诊后1年内死亡, 平均存活期少于6 mo<sup>[3]</sup>. 为此, 基础研究和临床工作者不断探索治疗胰腺癌的有效途径, 在生物治疗方面取得了一些进展, 现综述如下.

## 1 基因治疗

基因治疗是随着DNA重组技术的成熟而发展起来的, 他通过将正常基因或有治疗作用的基因导入靶细胞(瘤细胞、机体免疫细胞或能达到治疗作用的细胞)来纠正突变或缺陷的基因, 最终消灭肿瘤. 目前用以治疗胰腺癌最常用的基因治疗是将靶向基因载体直接注射或导入体内的肿瘤组织, 进行局部性基因治疗. 近年更有采用联合基因治疗, 以增强疗效, 由于能针对肿瘤内特有的基因变异情况进行修复或促使肿瘤细胞死亡, 基因治疗具有广阔的应用前景<sup>[4-6]</sup>. 胰腺癌基因治疗常见的载体有: 腺病毒载体、脂质

体、逆转录病毒载体、单纯疱疹病毒载体、裸DNA等。基因治疗主要策略包括补充抑癌基因, 失活癌基因, 抗血管生成基因治疗, 病毒增生溶瘤治疗, 基因介导的药物前体激活疗法, 免疫基因治疗和反义基因治疗<sup>[7-8]</sup>。

胰腺癌中被激活的癌基因包括*K-ras*、*HER-2/neu*、*c-myc*、*c-fos*等。*K-ras*点突变发生于约90%的胰腺癌, 而胰腺其他疾病不具有这种标志性改变, 基因突变的检测, 可能成为早期诊断胰腺癌的可靠分子生物学手段<sup>[9-10]</sup>。*K-ras*编码具有GTP酶活性的P-21ras蛋白, 可促使细胞增殖。胰腺癌发生的关键在于一系列抑癌基因的突变失活, 与胰腺癌的发生有关的基因超过10种, 其中*P53*、*SMAD4/DPC4*和*p14ARF*的突变分别可见于约40%-70%、90%和85%的胰腺癌<sup>[11-13]</sup>。现已证实, 腺病毒载体PRI/INGN201和Ci-104用于胰腺癌进行基因治疗有效<sup>[14]</sup>。Miura *et al*<sup>[15]</sup>以腺病毒为载体, 用*K-ras*反义基因转染入胰腺癌细胞, 体外培养观察到显著的细胞凋亡, 能抑制胰腺癌细胞株的生长。有研究将含CEA启动子的重组腺病毒为载体, *HSK-tv*基因导入分泌CEA的胰腺癌细胞, 获得满意效果<sup>[16]</sup>。Aubert *et al*<sup>[17]</sup>用鼠 $\alpha$ -1, 3半乳糖转移酶基因转导金黄地鼠胰腺癌细胞HaP-T1, 使其表达 $\alpha$ -半乳糖表位, 结果荷瘤鼠生存期延长。陈笑雷 *et al*<sup>[18]</sup>将*p14ARF*导入*P53*缺失的胰腺癌PC-3细胞, *P53*表达增加, 细胞周期阻滞, 凋亡指数增加。然而胰腺癌并非单基因遗传, 而是涉及到多基因、多步骤的复杂过程<sup>[19]</sup>。所以针对单个基因的治疗效果有限, 通过基因芯片和组织芯片分析胰腺癌基因组的不平衡性, 明确与发病最密切相关的原癌基因和抑癌基因, 是胰腺癌基因治疗的首要任务。

## 2 免疫治疗和肿瘤疫苗

过去针对胰腺癌免疫治疗不满意的主要原因: (1)肿瘤因免疫源性弱和共刺激分子的缺乏使肿瘤逃脱免疫系统的监视。(2)肿瘤环境中的一些因子使免疫细胞在发挥作用前死亡。(3)肿瘤的发生、发展是多因素、多阶段、多基因突变的结果。(4)肿瘤宿主可增强抑制性T细胞的非特异性免疫抑制。目前肿瘤免疫治疗的方法主要有: (1)非特异性免疫治疗, 如卡介苗及一些细胞因子如IL-2等。(2)被动免疫治疗, 是指给机体输注外源的免疫效应物质。(3)主动免疫治疗, 是指给机体输入具有抗原性的疫苗, 刺激机体免疫系

统产生抗肿瘤免疫以治疗肿瘤的方法<sup>[20]</sup>。

目前胰腺癌的疫苗从抗原角度分为细胞疫苗、蛋白质/多肽疫苗和DNA疫苗三个层次。细胞疫苗包括放射、细胞裂解物、基因修饰的肿瘤细胞; 肽免疫包括基于B细胞表位、T细胞表位、糖蛋白/多糖表位的肽疫苗; DNA疫苗可分为编码全抗原和基于表位的DNA疫苗。其核心是诱导机体产生特异性主动免疫。大量的细胞因子参与了胰腺癌的免疫应答, 如TNF- $\alpha$ 、IL-18、IL-2、IL-12和GM-CSF等。胰腺癌患者血清中IL-10, TGF- $\beta$ , VEGF, PSCA和KU-CT-I呈高表达<sup>[21-23]</sup>。细胞疫苗包括树突状细胞(dendritic cell, DC)疫苗和肿瘤细胞疫苗, 近年来抗原或者基因修饰的DC疫苗成为研究的热点。DC是人体内抗原递呈能力最强的细胞, 可高水平的表达共刺激分子、黏附分子和细胞因子等。同时, 他通过提供双信号刺激、细胞辅助作用、细胞因子等直接或间接地启动特异性细胞免疫及辅助B细胞产生特异性抗体, 介导细胞免疫和体液免疫, 在细胞免疫应答、体液免疫应答中发挥重要作用。DC在抗胰腺癌中的主要作用有: (1)DC具有很强的抗原递呈能力, 参与调节特异性和非特异性细胞免疫。(2)高水平表达共刺激分子和黏附分子而促进DC与T细胞的结合。(3)通过自身分泌或者诱导其他细胞分泌细胞因子介导体液免疫和细胞免疫。陈鑫 *et al*<sup>[24]</sup>通过实验证实胰腺癌细胞冻溶物致敏的DC疫苗可以诱导T细胞产生高效的针对自体癌细胞的细胞毒效应。Stift *et al*<sup>[25]</sup>运用肿瘤裂解物激活的DC疫苗对20例实体瘤患者进行I期临床试验, DC和肿瘤裂解物来自患者自体, 经过TNF- $\alpha$ 、IL-4、GM-CSF刺激形成成熟的疫苗, 注射于患者腹股沟淋巴结, 结果患者无自体免疫状态, 其中18例出现迟发性超敏反应(Delayed-type hypersensitivity, DTH), 8例观察到有肿瘤标志物的改变。此实验提示自体来源的DC疫苗可安全有效的引发细胞免疫。Kalady *et al*<sup>[26]</sup>研究发现胰腺癌细胞全部mRNA转染的DC疫苗能诱发人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)限制的针对多种抗体的T细胞克隆。Morse *et al*<sup>[27]</sup>报道给胰腺癌患者接种编码癌胚抗原的mRNA修饰的DC疫苗, 可以在患者体内产生足够数量的DC。Miyazaki *et al*<sup>[28]</sup>用胰腺癌细胞溶胞产物激活的DC疫苗联合抗血管生成药TNP-470治疗小鼠胰腺癌, 结果显示该疫苗能有效诱导CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>淋巴细胞在肿瘤组织的浸润, 与TNP-470联用组

**研发前沿**  
胰腺癌的生物治疗成为除手术、放疗和化疗等传统疗法以外的第四种重要的治疗手段。随着生物科学技术的发展以及对胰腺癌发生发展机制了解的深入, 目前对胰腺癌生物治疗的研究和临床应用取得了很大进步, 胰腺癌的生物治疗已成为胰腺癌治疗的研究热点。

**相关报道**  
目前针对胰腺癌的生物治疗报道较多, 主要从免疫治疗、基因治疗、抗体导向治疗和抗血管形成治疗等方面进行探索。但运用单一生物治疗技术治疗胰腺癌策略已经较少, 大部分研究综合了多种机制或技术方法。

**创新盘点**  
本文就近年来胰腺癌的生物治疗研究进展进行综述,从不同生物治疗角度来综述生物治疗的新技术、新方法。

小鼠生存时间明显延长. 针对胰腺癌蛋白多肽疫苗亦有较多研究,以突变的ras肽、黏蛋白核心肽(MUC)、癌胚抗原(CEA)、胃泌素、Her2/neu蛋白、端粒酶及p53突变产物等作为免疫原. Gjertsen *et al*<sup>[29]</sup>用突变的ras肽疫苗和粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)作为佐剂对晚期胰腺癌患者进行皮下注射,在43例可评价患者中有25例可成功诱导ras特异性免疫应答,产生应答的患者与无应答的患者中位生存期分别为148 d和61 d,且无严重不良反应发生. Takhar *et al*<sup>[30]</sup>用G17DT肌注治疗41例晚期胰腺癌患者,结果显示自第1次注射G17DT后的中位生存期为204 d,25%患者生存期大于305 d. Berzofsky *et al*<sup>[31]</sup>认为将DNA疫苗以编码肿瘤抗原或相关分子的DNA质粒直接肌注,在胞内合成抗原,诱导长期、有效的细胞免疫,可能是新一代疫苗的发展方向。

### 3 抗体导向治疗

抗体导向治疗是指利用单克隆抗体(monoclonal antibody, McAb)及其偶联物与肿瘤的特异性结合而发挥导向性治疗作用. 单抗抗肿瘤作用机制只要为抗体直接作用,细胞毒效应;或与肿瘤细胞表面对肿瘤生长增殖有关的各种受体或抗体等结合,使肿瘤不能分裂或生存的调节疗法. 单克隆抗体治疗主要有单纯抗体治疗和偶联抗体治疗两方面. 单纯抗体治疗是依赖细胞介导的细胞毒作用和补体依赖的细胞毒作用;偶联抗体通过生物工程技术将单克隆抗体与毒素、放射性核素、药物等偶联,将杀伤因子特异地导向肿瘤细胞. Kindler *et al*<sup>[32]</sup>报道给52例转移性胰腺癌患者联合输注重组人源性EGFR单抗bevacizumab和吉西他滨(gemcitabine),结果中位生存期为8.8 mo,半年生存率为77%. Gardner-Thorpe *et al*<sup>[33]</sup>报道用人自身免疫抗核抗体P和多个胰腺癌细胞系列进行共同培养,并进行裸鼠实验,结果发现抗核抗体P可以显著抑制癌细胞增殖,促进凋亡,减小肿瘤体积. Nishihara *et al*<sup>[34]</sup>利用<sup>131</sup>I标记的抗CEA单抗(mN2, 鼠IgG1)对胰腺癌模型进行体内特异性放射治疗,取得了一定效果. 目前有关单克隆抗体HER2/neu、LMB9、C017-1A、BW494/32和抗EGFR在胰腺癌中的应用已进入临床研究阶段. 随着基因工程技术的发展,逐渐出现了针对更多新靶点的单克隆抗体,如单链抗体、多价抗体等. Thomas *et al*<sup>[35]</sup>报道间皮素(mesothelin)

是高表达于胰腺癌细胞表面的肿瘤相关抗原,其中间皮素-1相关性最好。

### 4 抗血管形成治疗

血管形成是指在原有血管的基础上通过内皮细胞增殖、基底膜与细胞外基质释放、内皮细胞迁移,以出芽的方式形成新的毛细血管. 肿瘤血管形成是个复杂的过程,研究表明,肿瘤内的血管增生活性远高于正常组织内的血管增生活性,而肿瘤的生长依赖于肿瘤内血管为其提供必需的营养,因此可通过抑制肿瘤血管生成达到治疗肿瘤的目的. 以新生血管为靶点治疗肿瘤生成一抗血管生成治疗为人们提供了一个全新的视野,关于肿瘤血管生成的研究目前已经进入临床应用阶段,如用机体肿瘤内的血管密度作为评价治疗、预后的指标,以及应用抗血管新生药物开发治疗策略等. 抗肿瘤血管形成治疗策略是针对肿瘤血管形成的某些因子及其作用的关键环节进行干预,主要是从基因水平控制细胞表达及释放血管生成因子,或促使抗血管生成因子表达,或诱导血管内皮细胞凋亡. 由于胰腺癌的高度侵袭性和转移性与诸多蛋白酶和血管生成因子的上调相关,如VEGF、uPA、tPA、TNF、TGF、MMPs、PDGF及其受体等,因此,针对这些信号元件作为靶点,可以进行胰腺癌的抗血管形成治疗. Khorana *et al*<sup>[36]</sup>对手术后胰腺癌患者的多中心回顾性分析显示:56%的患者VEGF表达阳性,54%的患者DPC4(一种血管生成抑制因子)表达缺失. 血管生成抑制剂血管抑制素(angiostatin)对胰腺癌基因治疗的研究也证实其具有显著抑制内皮细胞生长、降低肿瘤血管内密度、抑制肿瘤生长的作用<sup>[37]</sup>. 将血管生成抑制剂(如angiostatin, bevacizumab<sup>[38-39]</sup>, endostatin和PEDF<sup>[40]</sup>等)注射到体内,阻抑肿瘤血管形成,使胰腺癌细胞因供养不足而凋亡<sup>[41]</sup>. 朱少俊*et al*<sup>[42]</sup>研究显示:血管形成抑制剂3TSR能抑制肿瘤新生血管生成,具有显著减小肿瘤体积、肿瘤血管和增加肿瘤细胞坏死的作用. Nakahara *et al*<sup>[43]</sup>对接种有胰岛细胞癌的裸鼠研究显示,抗VEGF治疗使肿瘤血管减少86%. Kuo *et al*<sup>[44]</sup>构建了表达血管内皮生长因子受体Flk1、Fit1的病毒载体,通过离体和在体转染胰腺癌细胞,结果表明胰腺癌生长受到抑制,而转染血管抑素及内抑素进行基因治疗的效果却不明显. Xie *et al*<sup>[41]</sup>研究证实在胰腺癌治疗中,针对单一核转录因子对抑制肿瘤血管和肿瘤细胞的生长

**应用要点**  
胰腺癌的生物治疗在临床应用已经取得很大进展,应用生物学手段治疗则有可能成为改善胰腺癌疗效和预后的一条有效途径。

比单一效应因子(VEGF)更有效. Kumar *et al*<sup>[45]</sup>研究显示, 生长抑素受体亚型2基因治疗, 同时下调胰腺癌细胞株的VEGF、MMP2的mRNA和蛋白表达. Jain<sup>[46]</sup>提出了抗血管生成治疗的新概念—使肿瘤血管“正常化”, 而不是最大限度抑制血管. “正常化”的血管可增加周细胞和基底膜, 降低渗透性, 降低间质高压, 增加药物在肿瘤内的分布可提高化疗疗效, 增加的氧气可提高放疗和化疗对肿瘤细胞的杀伤作用, 避免肿瘤细胞进入循环系统, 形成转移灶.

另外选择性抑制COXs通路也有抗胰腺癌血管形成的作用. Okami *et al*<sup>[47]</sup>用COX-2抑制剂JTE-522处理COX-2阳性表达的胰腺癌细胞株PSN-1和KMP-4, 发现细胞的运动性、黏附性和侵袭性均明显减弱. Chu *et al*<sup>[48]</sup>发现将COX-2阳性表达的胰腺癌细胞BxPC-3与内皮细胞共同培养可显著增加血管内皮细胞的迁徙能力, 而经过COX-2抑制剂NS-398处理过的BxPC-3细胞诱导内皮细胞形毛细血管的能力明显减弱. 抗血管生成治疗具有特异性、靶向性, 以及生理毒性小等优点. 随着对肿瘤血管生成基因调控研究的深入, 抗肿瘤血管生成将成为一种全新的抗肿瘤策略.

随着胰腺癌生物治疗的不断深入, 许多问题也暴露出来. 主要体现在以下几个方面: (1) 大多研究为单基因、单免疫调节剂治疗, 多基因、多因素的治疗研究目前较少. (2) 基因转导的效率仍不高, 特异靶向性不强, 设计出高效、稳定、特异、安全的新载体是基因治疗中尚待解决的问题. (3) 有关生物治疗在体内外模型中已经取得较好的效果, 但目前的应用仍比较局限, 应用于临床的只是较少部分细胞因子和某些非特异性免疫调节剂等, 其余大部分治疗的有效性仍在探索中.

不可否认, 胰腺癌的治疗至今仍然十分棘手, 由于胰腺癌可能起源于多种细胞, 其发生是由多基因参与的多步骤过程, 因此其治疗也必须是多靶点、多手段的综合治疗. 传统临床治疗手段已接近疗效的瓶颈, 突破较困难. 而各种芯片技术和蛋白质组学技术的发展为我们提供了大量有关胰腺癌的分子生物学信息. 如何选择真正有价值的靶点, 并针对这些靶点设计治疗方案, 开发、筛选能评价生物治疗疗效的标志物, 用以确定能从生物治疗中获益的患者群, 并将分子靶向治疗与传统治疗方法相结合, 根据不同患者胰腺癌细胞化疗敏感性以及细胞内

关键靶点分子的表达水平差异, 制定出完全个体化的综合治疗方案, 将是未来治疗的关键所在. 相信分子靶向治疗与抗血管形成治疗、基因治疗和免疫治疗相互融合、渗透, 可进一步提高胰腺癌的疗效. 虽然目前大部分研究仍处于实验或初期临床实验阶段, 但随着分子生物学的进一步发展, 胰腺癌的生物治疗必然会出现实质性的突破和广阔的应用前景.

## 5 参考文献

- 1 Ko AH, Dito E, Schillinger B, Venook AP, Bergsland EK, Tempero MA. Phase II study of fixed dose rate gemcitabine with cisplatin for metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 2006; 24: 379-385
- 2 Abrams RA, Yeo CJ. Combined modality adjuvant therapy for resected periampullary pancreatic and nonpancreatic adenocarcinoma: a review of studies and experience at The Johns Hopkins Hospital, 1991-2003. *Surg Oncol Clin N Am* 2004; 13: 621-638, ix
- 3 Laheru D, Biedrzycki B, Thomas AM, Jaffee EM. Development of a cytokine-modified allogeneic whole cell pancreatic cancer vaccine. *Methods Mol Med* 2005; 103: 299-327
- 4 MacKenzie MJ. Molecular therapy in pancreatic adenocarcinoma. *Lancet Oncol* 2004; 5: 541-549
- 5 Kindler HL. Front-line therapy of advanced pancreatic cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: S33-S36
- 6 Bhattacharyya M, Lemoine NR. Gene therapy developments for pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 285-298
- 7 Ramirez PJ, Vickers SM. Current status of gene therapy for pancreatic cancer. *Curr Surg* 2004; 61: 84-92
- 8 Wang J, Lu XX, Chen DZ, Li SF, Zhang LS. Herpes simplex virus thymidine kinase and ganciclovir suicide gene therapy for human pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 400-403
- 9 He Y, Yang B, Ruan CG. Anti-pancreatic cancer immune response induced by K-ras mutated peptide. *Ai Zheng* 2005; 24: 559-562
- 10 Jeong S, Lee DH, Lee JI, Lee JW, Kwon KS, Kim PS, Kim HG, Shin YW, Kim YS, Kim YB. Expression of Ki-67, p53, and K-ras in chronic pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 6765-6769
- 11 Yoshida T, Ohnami S, Aoki K. Development of gene therapy to target pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2004; 95: 283-289
- 12 Hatanaka K, Suzuki K, Miura Y, Yoshida K, Ohnami S, Kitade Y, Yoshida T, Aoki K. Interferon-alpha and antisense K-ras RNA combination gene therapy against pancreatic cancer. *J Gene Med* 2004; 6: 1139-1148
- 13 Yamaguchi Y, Watanabe H, Yrdiran S, Ohtsubo K, Motoo Y, Okai T, Sawabu N. Detection of mutations of p53 tumor suppressor gene in pancreatic juice and its application to diagnosis of patients with pancreatic cancer: comparison with K-ras mutation. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1147-1153
- 14 Tango Y, Fujiwara T, Itoshima T, Takata Y, Katsuda K, Uno F, Ohtani S, Tani T, Roth JA, Tanaka N. Adenovirus-mediated p14ARF gene transfer

## 名词解释

- 1 基因治疗: 基因治疗是随着DNA重组技术的成熟而发展起来的, 他通过将正常基因或有治疗作用的基因导入靶细胞来纠正突变或缺陷的基因, 最终消灭肿瘤.
- 2 生物治疗: 肿瘤的生物治疗是指应用生物反应调节剂来改变宿主的自身防御反应机制从而抑制或消除肿瘤的方法.

同行评价  
本文内容全面, 层次清楚, 行文流畅, 语句通顺, 有一定的参考价值.

- cooperates with Ad5CMV-p53 to induce apoptosis in human cancer cells. *Hum Gene Ther* 2002; 13: 1373-1382
- 15 Miura Y, Ohnami S, Yoshida K, Ohashi M, Nakano M, Ohnami S, Fukuhara M, Yanagi K, Matsushita A, Uchida E, Asaka M, Yoshida T, Aoki K. Intraperitoneal injection of adenovirus expressing antisense K-ras RNA suppresses peritoneal dissemination of hamster syngeneic pancreatic cancer without systemic toxicity. *Cancer Lett* 2005; 218: 53-62
- 16 Pan X, Li ZS, Xu GM, Cui L, Tu ZX. Adenovirus-mediated gene transfer in the treatment of pancreatic cancer. *Pancreas* 2003; 26: 274-278
- 17 Aubert M, Crotte C, Benkoel L, Panicot-Dubois L, Bernard JP, Lombardo D, Sadoulet MO, Mas E. Relationship between alphaGal epitope expression and decrease of tumorigenicity in pancreatic adenocarcinoma model. *Mol Carcinog* 2005; 42: 202-212
- 18 Chen XL, Zhang QH, Ni QX. The relationship between tumor suppressor genes p14ARF and p53 expression and biological behavior of pancreatic carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2003; 83: 868-871
- 19 Choudhuri G, Singh D. Molecular mechanisms of pancreatic cancer. *Trop Gastroenterol* 2005; 26: 111-114
- 20 Laheru D, Biedrzycki B, Thomas AM, Jaffee EM. Development of a cytokine-modified allogeneic whole cell pancreatic cancer vaccine. *Methods Mol Med* 2005; 103: 299-327
- 21 Wente MN, Jain A, Kono E, Berberat PO, Giese T, Reber HA, Friess H, Büchler MW, Reiter RE, Hines OJ. Prostate stem cell antigen is a putative target for immunotherapy in pancreatic cancer. *Pancreas* 2005; 31: 119-25
- 22 Okada T, Akada M, Fujita T, Iwata T, Goto Y, Kido K, Okada T, Matsuzaki Y, Kobayashi K, Matsuno S, Sunamura M, Kawakami Y. A novel cancer testis antigen that is frequently expressed in pancreatic, lung, and endometrial cancers. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 191-197
- 23 Mancuso A, Calabrò F, Sternberg CN. Current therapies and advances in the treatment of pancreatic cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58: 231-41
- 24 陈鑫, 杨帆, 杨兴无, 张帆. 树突状细胞致敏的肿瘤疫苗对胰腺癌细胞的杀伤效应. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 2815-2818
- 25 Stift A, Friedl J, Dubsky P, Bachleitner-Hofmann T, Schueller G, Zontsich T, Benkoe T, Radelbauer K, Brostjan C, Jakesz R, Gnant M. Dendritic cell-based vaccination in solid cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 135-142
- 26 Kalady MF, Onaitis MW, Emani S, Abdul-Wahab Z, Pruitt SK, Tyler DS. Dendritic cells pulsed with pancreatic cancer total tumor RNA generate specific antipancreatic cancer T cells. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 175-81; discussion 181-182
- 27 Morse MA, Nair SK, Boczkowski D, Tyler D, Hurwitz HI, Proia A, Clay TM, Schlom J, Gilboa E, Lysterly HK. The feasibility and safety of immunotherapy with dendritic cells loaded with CEA mRNA following neoadjuvant chemoradiotherapy and resection of pancreatic cancer. *Int J Gastrointest Cancer* 2002; 32: 1-6
- 28 Miyazaki J, Tsuzuki Y, Matsuzaki K, Hokari R, Okada Y, Kawaguchi A, Nagao S, Itoh K, Miura S. Combination therapy with tumor-lysate pulsed dendritic cells and antiangiogenic drug TNP-470 for mouse pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2005; 117: 499-505
- 29 Gjertsen MK, Buanes T, Rosseland AR, Bakka A, Gladhaug I, Søreide O, Eriksen JA, Moller M, Baksaas I, Lothe RA, Saeterdal I, Gaudernack G. Intradermal ras peptide vaccination with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant: Clinical and immunological responses in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer* 2001; 92: 441-450
- 30 Takhar AS, Gilliam AD, Watson SA, Henwood M, Rowlands BJ, Broome P, Beckingham IJ. The effect of jaundice on the generation of anti-gastrin antibodies in G17DT immunized patients with advanced pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 197-200
- 31 Berzofsky JA, Terabe M, Oh S, Belyakov IM, Ahlers JD, Janik JE, Morris JC. Progress on new vaccine strategies for the immunotherapy and prevention of cancer. *J Clin Invest* 2004; 113: 1515-1525
- 32 Kindler HL, Friberg G, Singh DA, Locker G, Nattam S, Kozloff M, Taber DA, Karrison T, Dachman A, Stadler WM, Vokes EE. Phase II trial of bevacizumab plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8033-8040
- 33 Gardner-Thorpe J, Ito H, Ashley SW, Whang EE. Autoantibody-mediated inhibition of pancreatic cancer cell growth in an athymic (nude) mouse model. *Pancreas* 2003; 27: 180-189
- 34 Bergholdt R, Heding P, Nielsen K, Nolsøe R, Sparre T, Størling J, Nerup J, Pociot F, Mandrup-Poulsen T. Type 1 diabetes mellitus: an inflammatory disease of the islet. *Adv Exp Med Biol* 2004; 552: 129-153
- 35 Thomas AM, Santarsiero LM, Lutz ER, Armstrong TD, Chen YC, Huang LQ, Laheru DA, Goggins M, Hruban RH, Jaffee EM. Mesothelin-specific CD8(+) T cell responses provide evidence of in vivo cross-priming by antigen-presenting cells in vaccinated pancreatic cancer patients. *J Exp Med* 2004; 200: 297-306
- 36 Khorana AA, Hu YC, Ryan CK, Komorowski RA, Hostetter G, Ahrendt SA. Vascular endothelial growth factor and DPC4 predict adjuvant therapy outcomes in resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 903-911
- 37 Nie SL, Yuan SZ. Experimental study of gene therapy with angiostatin gene in pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2002; 1: 452-457
- 38 Salmon JS, Lockhart AC, Berlin J. Anti-angiogenic treatment of gastrointestinal malignancies. *Cancer Invest* 2005; 23: 712-726
- 39 Crane CH, Ellis LM, Abbruzzese JL, Amos C, Xiong HQ, Ho L, Evans DB, Tamm EP, Ng C, Pisters PW, Charnsangavej C, Delclos ME, O'Reilly M, Lee JE, Wolff RA. Phase I trial evaluating the safety of bevacizumab with concurrent radiotherapy and capecitabine in locally advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1145-1151
- 40 Hase R, Miyamoto M, Uehara H, Kadoya M, Ebihara Y, Murakami Y, Takahashi R, Mega S, Li L, Shichinohe T, Kawarada Y, Kondo S. Pigment epithelium-derived factor gene therapy inhibits human pancreatic cancer in mice. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8737-8744
- 41 Xie K, Wei D, Huang S. Transcriptional anti-

- angiogenesis therapy of human pancreatic cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 147-156
- 42 朱少俊, 金洲祥, 张雪峰, 章小平, 董磊, 徐鲁白. 血管形成抑制剂3TSR对胰腺癌的治疗作用. *中华实验外科杂志* 2006; 23: 1231-1233
- 43 Nakahara T, Norberg SM, Shalinsky DR, Hu-Lowe DD, McDonald DM. Effect of inhibition of vascular endothelial growth factor signaling on distribution of extravasated antibodies in tumors. *Cancer Res* 2006; 66: 1434-1445
- 44 Kuo CJ, Farnebo F, Yu EY, Christofferson R, Swearingen RA, Carter R, von Recum HA, Yuan J, Kamihara J, Flynn E, D'Amato R, Folkman J, Mulligan RC. Comparative evaluation of the antitumor activity of antiangiogenic proteins delivered by gene transfer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 4605-4610
- 45 Kumar M, Liu ZR, Thapa L, Chang Q, Wang DY, Qin RY. Antiangiogenic effect of somatostatin receptor subtype 2 on pancreatic cancer cell line: Inhibition of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-2 expression in vitro. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 393-399
- 46 Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005; 307: 58-62
- 47 Okami J, Nakamori S, Hiraoka N, Tsujie M, Hayashi N, Yamamoto H, Fujiwara Y, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M. Suppression of pancreatic cancer cell invasion by a cyclooxygenase-2-specific inhibitor. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 577-584
- 48 Chu J, Lloyd FL, Trifan OC, Knapp B, Rizzo MT. Potential involvement of the cyclooxygenase-2 pathway in the regulation of tumor-associated angiogenesis and growth in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 1-7

编辑 程剑侠 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

# 世界华人消化杂志个性化服务订购活动

**本刊讯** 为了满足读者的多样化需求, 解决一些作者因为资金不足而导致订阅印刷版的困难, 自2007年开始, 世界华人消化杂志(WCJD), 推出以下个性化服务策略来为广大读者服务.

## 1 精彩专家述评专辑印刷版杂志

WCJD旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail发送精彩专家述评PDF; (2)2007年底将精彩专家述评专辑一本挂号邮寄用户收. 定价: 50元/年.

## 2 WCJD电子杂志

WCJD旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail提醒PDF电子杂志(1-36期). 定价: 180元/年.

## 3 WCJD网络版杂志

WCJD旬刊的服务方式: (1)每月8, 18, 28日通过E-mail提醒网络版杂志(1-36期). 定价: 160元/年.

## 4 WCJD印刷版杂志

WCJD印刷版1-36期. 定价: 864元/年.

## 5 订购信息

邮政编码, 姓名, 地址, 部门, 机构名称, E-mail, 手机号.

## 6 汇款的方式

邮局汇款: 世界胃肠病学杂志社收, 100023, 北京市2345信箱. 附言注明订购的内容.

银行汇款: 户名: 北京百世登生物医学科技有限公司; 开户银行: 中国工商银行北京商务中心区支行国贸大厦分理处; 账号: 0200041609020180741. 附言注明: 订购的内容和发票的抬头.

总之, WCJD将尽自己的最大努力, 满足广大读者的需求, 同时欢迎更多个性化服务的意见和建议E-mail发至: h.n.zhang@wjgnet.com. 谢谢! (世界胃肠病学杂志社 2008-01-08).