

胃癌分子免疫学研究进展

秦斌, 张筱茵

秦斌, 张筱茵, 中国人民解放军第四军医大学西京医院消化病院 全军消化病研究所 陕西省西安市 710032

张筱茵, 1993年中国人民解放军第四军医大学本科, 副教授, 从事消化内科专业, 专于胃癌临床及基础研究。

通讯作者: 张筱茵, 710032, 陕西省西安市长乐西路17号, 中国人民解放军第四军医大学西京医院消化病院, 全军消化病研究所。zhangxy@fmmu.edu.cn

电话: 029-84771540 传真: 029-82539041

收稿日期: 2008-12-26 修回日期: 2009-01-04

接受日期: 2009-01-06 在线出版日期: 2009-01-18

Progress of molecular immunology in gastric cancer

Bin Qin, Xiao-Yin Zhang

Bin Qin, Xiao-Yin Zhang, Institute of Gastroenterology, Xijing Hospital, Chinese PLA Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Yin Zhang, Institute of Gastroenterology, Xijing Hospital, Chinese PLA Fourth Military Medical University, 17 Changle Western Road, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China. zhangxy@fmmu.edu.cn

Received: 2008-12-26 Revised: 2009-01-04

Accepted: 2009-01-06 Published online: 2009-01-18

Abstract

Gastric cancer (GC) is still one of the leading causes of cancer death. The mechanism of tumor genesis and progression is very complicated, which may include several immune and molecular factors. Genesis of GC is still unclear, while *H pylori* associated inflammation is regarded as one of the causes, in which multiple molecule such as CagA and VacA may play important roles. While GC is progressing, tumor cells always induce cell apoptosis or dysfunction in immune system to obtain immune privilege or immune evasion. During this process, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells and dendritic cells are involved. Besides, many kinds of growth factors, cytokines and adhesion molecules may induce and enhance this process. Immunotherapy as a adjuvant treatment for GC has already been studied intensively and promising results have been achieved.

Key Words: Gastric cancer; Molecular mechanism; Immune response

Qin B, Zhang XY. Progress of molecular immunology in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(2): 115-119

摘要

胃癌在世界范围内仍是引起死亡的主要肿瘤之一, 其发生进展非常复杂, 涉及到多种免疫与分子机制。胃癌的发病机制尚不明确, 而 *H pylori* 引起的慢性感染常被认为是引起胃癌发生的机制之一, 其中包括CagA及VacA在内的多种分子发挥作用。当胃癌进展时, 肿瘤细胞常通过促进免疫细胞的凋亡或者降低其功能而获得免疫赦免, 达到免疫逃逸, 参与这一过程的细胞有CD4⁺、CD8⁺ T细胞、调节T细胞以及树突状细胞。多种生长因子、细胞因子及黏附分子诱导并促进这一过程的发生。而免疫治疗已经被作为胃癌的辅助治疗被广泛研究, 并且已经取得了可喜的成果。

关键词: 胃癌; 分子机制; 免疫反应

秦斌, 张筱茵. 胃癌分子免疫学研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(2): 115-119

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/115.asp>

0 引言

尽管在世界范围内胃癌总体发病率呈下降趋势, 但他仍然是威胁人类健康的严重疾病, 居引发死亡的癌症第2位。胃癌一旦发生至进展期, 患者的预后与以往相比并无明显的改善。多年来各国学者在胃癌的诊断与治疗领域做了大量的研究工作, 但是胃癌的发病及进展、侵袭的机制十分复杂, 尚未被完全阐明。在胃癌的发生发展过程中机体的免疫反应及各种免疫分子发挥着重要作用, 学者们在该领域已经或者正在进行大量科学研究。我们将近年来国内外进行的胃癌发病及发展的分子免疫学研究进展作一综述。

1 机体免疫反应与胃癌

胃癌的发生、发展与宿主抗肿瘤免疫功能状态密切相关, 其发生时常伴有宿主免疫功能低下或者免疫抑制状态, 使肿瘤对宿主免疫系统产生逃逸, 而免疫逃逸的机制已经被多项研究所阐述, 包括抗原缺乏, T细胞抗原表位的减少或缺失, 肿瘤细胞产生免疫抑制分子, 以及荷瘤宿

■背景资料

目前对胃癌的治疗主要是采用以手术为主的综合治疗, 虽然疗效较过去有了很大的改善, 但总体效果仍不能令人满意, 以及这些治疗方法的固有缺陷使人们努力的在寻找更好的治疗方法。免疫治疗以其纠正患者的免疫缺陷, 启动自身特异性或非特异杀伤作用, 建立有效免疫应答成为胃癌治疗中一种有希望的途径。

■同行评议者

陈卫昌, 教授, 苏州大学附属第一医院消化内科

■研发前沿
肿瘤疫苗的制备
成为肿瘤免疫治
疗研究的热门领
域。

主T细胞及树突细胞的功能障碍。

1.1 T细胞免疫 T细胞是一类重要的免疫活性细胞, 不仅直接介导细胞免疫功能, 而且对机体免疫应答的调节有至关重要的作用, 预后较差的胃癌患者中往往能发现特异性的T细胞没有被充分的诱导或者作用被抑制。我们的研究显示在进展期及转移性胃癌患者的外周血中增殖性T细胞克隆数目明显低于早期及无转移的胃癌, 证实胃癌的进展与T细胞免疫反应减弱相关^[1]。

CD8⁺ T细胞通过释放多种可溶性的细胞因子杀伤肿瘤细胞, 因此在控制肿瘤生长方面具有重要作用。Yoshikawa *et al*^[2]证实胃癌进展时CD8⁺ T细胞产生的IFN- γ 受抑制, 并且CD8⁺ T细胞的凋亡和正常人相比是增加的, 因此CD8⁺ T细胞的免疫作用受抑及凋亡增加可能是胃癌细胞免疫逃逸的机制之一。他们在进一步研究中发现和正常对照相比, 胃癌患者CD8⁺ T细胞Fas的表达明显增加, Fas是一种膜蛋白, 属于肿瘤坏死因子受体家族成员, 其配体FasL在自然杀伤细胞(NK)及激活的T细胞膜上表达, 而肿瘤细胞也有FasL的表达的增加, 因此他们猜测胃癌细胞的“免疫赦免”可能是通过Fas/FasL系统被肿瘤细胞激活后, 诱导外周CD8⁺ T细胞的凋亡, 从而使机体对肿瘤细胞的免疫下降获取的。

CD4⁺CD25⁺调节性T细胞(T regulatory cells, Tregs)是具备特殊负调节功能的淋巴细胞, 能维持宿主的免疫稳态, 占CD4⁺ T细胞比例约为5%-10%。Tregs能抑制CD4⁺和CD8⁺ T细胞介导的免疫反应, 在宿主移植排斥、自身免疫性疾病中发挥重要作用^[3]。愈来愈多的证据提示在胃癌患者的外周血(peripheral blood lymphocytes, PBL)和肿瘤浸润淋巴结(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)中Tregs的计数升高, 与早期胃癌相比, 进展期胃癌的Tregs水平明显升高, 并且具有高水平Tregs的患者肿瘤进展的速度更快, 生存率更低, 另外, 肿瘤被完整切除的患者其Tregs在术后会降至相当于正常人的水平^[4]。因此Tregs升高被看作是提示肿瘤进展和预后差的指标之一。但是其作用机制尚不明确, 可能是因为他可以分泌多种抑制性细胞因子, 如IL-10和TGF- β 等, 二者是具有免疫作用的细胞因子, 其抑制效应广泛。IL-10可通过直接和间接机制明显降低抗原特异性T细胞增殖, TGF- β 能抑制免疫效应细胞的增殖、分化和活性, 诱导和维持FOXP3的表达, 而通过特异性抗体封闭IL-10或TGF- β 的作用, Tregs细胞抑制免疫作用将被阻

断^[5]。但是以上结论尚有争议。

1.2 树突状细胞 树突状细胞(dendritic cells, DC)是目前发现的功能最强、广泛分布于皮肤、消化系、呼吸道黏膜等机体防御第一线的专职抗原呈递细胞, 是肿瘤组织中主要的、也是最有效的抗原提呈细胞, 主要通过提呈肿瘤抗原介导特异性细胞免疫应答而对肿瘤细胞产生抑制作用, 具有免疫监视功能, DC数量的减少和或功能缺乏可导致免疫逃逸, 促使肿瘤发生浸润转移。由于存在DC的功能缺陷, 特别是DC的数量、表型和功能的改变, 使DC不能有效的摄取、处理、递呈肿瘤抗原, 从而无法有效激活T细胞以识别和杀伤肿瘤细胞, 造成肿瘤细胞逃避机体的免疫监视, 促进肿瘤的形成和发展。而DC功能缺陷可能是由于肿瘤细胞分泌的各种抑制DC成熟的因子造成的。如肿瘤细胞分泌的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF), IL-10、TGF- β 、P15E蛋白、前列腺素E2等^[6]。黄海力 *et al*^[7]研究发现, 胃癌患者肿瘤组织中DC的浸润数量与肿瘤细胞的凋亡指数及患者预后呈正相关, 认为DC可通过抑制肿瘤细胞的增殖, 诱发肿瘤细胞的凋亡, 从而改善胃癌的预后。这些研究结果提示, DC在宿主对抗胃癌免疫防御机制中起着重要作用, 瘤内DC浸润数量可以反映机体抗肿瘤的免疫力, 并可作为判断胃癌患者临床预后的一个指标, DC的浸润数量越多, 患者预后越好。

2 VEGF与表皮生长因子受体

VEGF是一种糖基化多肽性分泌因子, 特异地作用于血管内皮细胞的多功能细胞因子, 对血管生成具有重要的作用, 肿瘤的浸润与转移依赖于原发肿瘤的生长与增大, 肿瘤细胞在循环血流中形成癌栓随血流漂浮并黏附于远处血管内皮, 癌细胞再次穿透基底膜进入血管与组织, 在远处组织内生长形成转移灶, 这一过程离不开肿瘤血管生成。近年来研究发现VEGF通过刺激新血管生成, 促进肿瘤的浸润、转移和复发, 在胃癌组织中VEGF阳性表达率明显升高, VEGF与胃癌的复发有明显关系, 并且VEGF阴性患者预后好于阳性者^[8]。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种多功能糖蛋白的跨膜受体, 是酪氨酸激酶生长因子受体家族的一个成员, 与特异性配体如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- α (transforming growth factor α , TGF- α)等结合,

通过相应酪氨酸激酶的自身磷酸化作用激活受体从而激发细胞内的多条信号转导通路等促进肿瘤细胞分裂、迁徙以及促进肿瘤新生血管形成^[9]. 和正常胃黏膜相比, 胃癌中见到水平增加, 而水平增加尤多见于浸润程度更深的T3、T4期癌, 淋巴结转移阳性的肿瘤、进展期癌、未分化癌、弥漫型癌和远处贲门癌.

3 细胞因子

胃肠道的生理功能依赖于连续而完整的上皮对有害物质的抵抗作用, 黏膜免疫系统通过阻止有害物质通过上皮进入机体达到保护作用, 而这种保护作用是通过促炎因子和抗炎因子调节的. 包括TNF、IL-1和IFN在内的多种细胞因子影响胃肠道黏膜的重建. 大多数学者认为细胞因子在抗肿瘤作用中发挥着重要作用, 且这些具有抗肿瘤作用的细胞因子为Th1型细胞因子, 其中包括IL-2、IL-4、TNF、IFN, 而我们的研究发现胃癌组织局部细胞因子与周边正常组织相比, 以Th2为主, 即Th1/Th2平衡向Th2发生了漂移^[10].

TNF- α 是肿瘤启动的关键因子, 机制包括以下方面: (1)促癌物质诱导下, TNF- α 可以在实验动物的各种器官, 包括胃、肝脏、皮肤等出现, 而TNF- α 通路是肿瘤发生的常见机制之一; (2)TNF- α 本身就是一个强的促癌物质, 这种促进肿瘤发生的作用通常在IL-1和IL-6协助下完成; (3)体内TNF- α 缺乏的动物对肿瘤的发生有抵制作用^[11], 进一步研究发现, 在幽门螺杆菌(*H pylori*)感染相关的胃癌中, TNF- α 的诱导产生可能依赖于受Tip α 基因家族, 后者编码的Tip α 和HP-MP1被认为是新的致癌分子, 他们通过诱导TNF- α 基因的表达和NF- κ B的激活, 从而诱导胃癌的发生^[12].

Ahn *et al*^[13]发现促炎因子(IL-1 β , TNF- α , IL-6等)基因多态性常伴随肿瘤发生, 有学者发现IL-1 β 基因多态性与胃癌发生有着密切的关系, 但是其作用机制尚不明确. 有学者认为IL-1 β 通过与存在于一种幼稚骨髓细胞上的IL受体结合从而激活NF- κ B通路发挥作用, 而越来越多的实验发现当肿瘤发生时, 大量的幼稚骨髓细胞在骨髓和脾脏中大量中生成, 进入外周血并浸润肿瘤组织后可以产生高水平的MMP-9, 从而促进肿瘤血管的生成. 虽然有越来越多的研究发现IL-1 β 与胃癌的发生风险存在关联, 但是我们同样可以看到阴性的结果, 有学者通过Meta分析研究了IL-1 β 与胃癌的关系, 结果发现IL-

1 β 与胃癌发生的风险之间的关联没有统计学意义^[14].

4 细胞黏附分子

钙黏蛋白是一组钙依赖跨膜蛋白, 主要介导同种细胞间的黏附反应. 根据不同的结构和功能, 钙黏蛋白可分为4类, 即表皮钙黏蛋白、胎盘钙黏蛋白、神经钙黏蛋白及肝细胞钙黏蛋白等. 表皮钙黏蛋白E-cadherin对上皮组织保持结构完整性起关键作用, 他可以调节细胞形态和抑制细胞浸润. E-cadherin基因变异显著减少细胞黏附, 改变细胞形态并增加细胞运动, 从而影响肿瘤的形态学特征. 多个研究证实下降的E-cadherin水平可以作为一个独立的肿瘤预后指标, 其低表达与胃癌的浸润深度、远处转移、预后显著相关, 而且在转移灶如淋巴结的表达明显低于原发灶的表达, E-cadherin表达的下调能促进肿瘤的转移. 患者E-cadherin水平的下降常提示不良的预后^[15]. 在胃癌患者的浆膜层可以检测到可溶性的E-cadherin游离片断升高, 并且血清可溶性E-cadherin可以作为提示胃癌患者预后的有效指标, 其浓度升高往往提示肿瘤进展^[16].

CD44家族是一类由单一基因编码的具有高度异质性的细胞膜表面糖蛋白, 根据跨膜区有无可变区分为标准型(CD44s)和变异型(CD44v), 其中CD44v他的变异体能够调节细胞间相互作用和运动, 并最终影响细胞转移能力. 他具有组织特异性, 在肿瘤组织中表达较高. 研究表明CD44v6表达下降的胃癌患者具有明显的生存优势, 而血清CD44v6高的患者发生淋巴结转移和远处转移的机率较高, 预后差, 而且血清游离性CD44v6的水平可以作为提示低分化胃癌患者的预后指标^[17]. CD44的另一变异体CD44v9在胃癌发生发展中同样具有作用, 他的高表达不仅能提示肿瘤的侵袭、进展及转移, 而且与胃癌复发有关^[18].

5 *H pylori*与胃癌

*H pylori*感染是目前已知的胃癌的危险因素中最重要的一個, 其感染通过多种促炎因子介导, 并激活感染与癌变之间的信号通路, 引起胃慢性炎症并最终改变胃的生理环境从而可能诱发癌变, 但是*H pylori*引起胃炎致癌的机制尚不明确, 但作用基础在于其引发的一系列体液及细胞免疫反应, 其中*H pylori*毒素及多种细胞因子的相互作用可能参与这一过程. 我们的研究结果也

■ 相关报道

黄海力 *et al*研究发现, 胃癌患者肿瘤组织中DC的浸润数量与肿瘤细胞的凋亡指数及患者预后呈正相关, 认为DC可通过抑制肿瘤细胞的增殖, 诱发肿瘤细胞的凋亡, 从而改善胃癌的预后.

■同行评价

本文较全面综述了有关胃癌分子免疫学的研究进展内容,对胃癌分子免疫研究和临床均有较好的参考价值。

支持这一学说^[19]。

CagA蛋白由细胞毒素相关基因(cagA)编码,可以分为东方型和西方型两种亚型,CagA阳性的*H pylori*细胞株常导致严重的炎症,消化性溃疡以及胃癌。他能直接与宿主上皮细胞相作用,通过激活NF- κ B及IL-8的分泌诱导上皮细胞增殖及分化,并促进持续的感染形成慢性炎症,从而诱导癌变。CagA的其他作用机制可能包括影响细胞骨架的重排,抑制凋亡,损伤上皮细胞DNA,增加原癌基因c-fos和前列腺素E2的表达^[20]。空泡形成细胞毒素A(VacA)是另一种*H pylori*毒素,由VacA基因编码,能诱导胃上皮空泡形成及促进凋亡。VacA能使机体里的阴离子附着于细胞膜并进入细胞,形成独立的电压依赖通道,其诱导的凋亡可以引起代偿性的细胞增殖,形成*H pylori*相关胃炎中的关键因素。其他VacA的致病机制包括修饰基因,损伤细胞周期相关基因及诱导炎症反应等引起细胞骨架结构的破坏^[21]。

NF- κ B作为介质在黏膜上皮的炎症反应中起关键作用,*H pylori*通过脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)结合于特异性的跨膜受体(TLR4)刺激免疫系统,从而激活NF- κ B。*H pylori*对胃上皮细胞NF- κ B的激活可以刺激IL-8, IL-1以及TNF- α 的产生,同时还会引起其他细胞因子及抗菌物质的释放,从而引起胃黏膜上皮的慢性炎症及癌变。NF- κ B其他已知的作用机制还包括通过凋亡途径影响细胞周期调节,诱导细胞修复基因的表达而促进NO合酶和多种黏附因子的产生^[22]。

6 胃癌的免疫治疗

目前对胃癌的治疗主要是采用以手术为主的综合治疗,虽然疗效较过去有了很大的改善,但总体效果仍不能令人满意,以及这些治疗方法的固有缺陷使人们努力的在寻找更好的治疗方法。免疫治疗以其纠正患者的免疫缺陷,启动自身特异性或非特异杀瘤作用,建立有效免疫应答成为胃癌治疗中一种有希望的途径。

研究者应用细胞因子(IL-2、INF等)或非特异性免疫增强剂(香菇多糖和OK432等)通过细胞免疫,增强T细胞、NK细胞的活性,促进多种细胞因子的释放,增强机体对肿瘤的免疫排斥能力,达到治疗肿瘤的目的。Yamaguchi *et al*^[23]对晚期胃癌患者局部腹腔使用OK432发现OK432可促进Th1反应加强机体或局部的免疫功能。Cesana *et al*发现在胃癌患者术前给予低剂量的

IL-2能激活外周血及肿瘤周围组织内的淋巴细胞,但是不能改善患者的预后^[24]。

过继非特异性免疫效应细胞以杀伤肿瘤细胞是免疫治疗的另一途径,杀伤活性和体外增殖性能均较好的杀伤细胞(CIK)近年已引起临床关注。CIK细胞是以T细胞为主细胞群,其主要效应细胞是自然杀伤T细胞,兼有NK细胞和T细胞的双重标志(CD3⁺CD56⁺)。这种细胞虽然表达T细胞受体(TCR),却以MHC非限制性方式攻击靶细胞,具有较广的杀瘤谱,将DCs疫苗与CIK细胞共培养,则杀伤活性和增殖能力又将进一步提高,特别是对抗原特异性靶细胞的杀伤力的增强更为明显。

肿瘤疫苗的制备成为肿瘤免疫治疗研究的热门领域。用肿瘤特异性抗原或肿瘤相关抗原致敏DC,或将DC与肿瘤细胞融合,从而激发机体抗肿瘤细胞免疫反应,具有很好的靶向性,是目前研究较多的抗肿瘤免疫方法。而目前针对胃癌免疫治疗的靶抗原包括胃泌素、癌胚抗原以及我所樊代明院士发现的胃癌相关性抗原MG7^[25]。胃癌疫苗的研究虽然已有一定的进展^[26],但还未得出临床治疗有效的疫苗。原因可能包括肿瘤细胞的异质性和基因组不稳定性导致胃癌肿瘤抗原的变异,通过调节主要组织相容性抗原的表达来下调抗原递呈;一些抗原可导致免疫耐受而非针对肿瘤细胞的免疫反应^[27],瘤体本身可产生一系列抑制免疫效应细胞甚至免疫系统的效应。

7 参考文献

- 1 Zhang XY, Chan WY, Whitney BM, Fan DM, Chow JH, Liu Y, Ng EK, Chung SC. T cell receptor Vbeta repertoire expression reflects gastric carcinoma progression. *Clin Immunol* 2001; 101: 3-7
- 2 Yoshikawa T, Saito H, Osaki T, Matsumoto S, Tsujitani S, Ikeguchi M. Elevated Fas expression is related to increased apoptosis of circulating CD8⁺ T cell in patients with gastric cancer. *J Surg Res* 2008; 148: 143-151
- 3 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Shimizu J, Yamazaki S, Sakihama T, Itoh M, Kuniyasu Y, Nomura T, Toda M, Takahashi T. Immunologic tolerance maintained by CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance. *Immunol Rev* 2001; 182: 18-32
- 4 Ichihara F, Kono K, Takahashi A, Kawaida H, Sugai H, Fujii H. Increased populations of regulatory T cells in peripheral blood and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with gastric and esophageal cancers. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 4404-4408
- 5 Larmonier N, Marron M, Zeng Y, Cantrell J, Romanoski A, Sepassi M, Thompson S, Chen

- X, Andreansky S, Katsanis E. Tumor-derived CD4(+)CD25(+) regulatory T cell suppression of dendritic cell function involves TGF-beta and IL-10. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 48-59
- 6 Takahashi A, Kono K, Ichihara F, Sugai H, Fujii H, Matsumoto Y. Vascular endothelial growth factor inhibits maturation of dendritic cells induced by lipopolysaccharide, but not by proinflammatory cytokines. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 543-550
- 7 黄海力, 吴本严, 尤经纬, 申明识, 王文菊. 树突状细胞浸润对进展期胃癌生物学行为和预后的影响. *中华肿瘤杂志* 2003; 25: 468-471
- 8 Saito H, Tsujitani S, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Expression of vascular endothelial growth factor correlates with hematogenous recurrence in gastric carcinoma. *Surgery* 1999; 125: 195-201
- 9 Tamás P, Solti Z, Bauer P, Illés A, Sipeki S, Bauer A, Faragó A, Downward J, Buday L. Mechanism of epidermal growth factor regulation of Vav2, a guanine nucleotide exchange factor for Rac. *J Biol Chem* 2003; 278: 5163-5171
- 10 张筱茵, 陈咏仪, 刘泳, 周希圣, 樊代明. 胃癌局部细胞因子表达谱分析. *中华肿瘤杂志* 2002; 24: 14-16
- 11 Suganuma M, Okabe S, Kurusu M, Iida N, Ohshima S, Saeki Y, Kishimoto T, Fujiki H. Discrete roles of cytokines, TNF-alpha, IL-1, IL-6 in tumor promotion and cell transformation. *Int J Oncol* 2002; 20: 131-136
- 12 Suganuma M, Kurusu M, Suzuki K, Nishizono A, Murakami K, Fujioka T, Fujiki H. New tumor necrosis factor-alpha-inducing protein released from *Helicobacter pylori* for gastric cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; 131: 305-313
- 13 Ahn GO, Brown JM. Matrix metalloproteinase-9 is required for tumor vasculogenesis but not for angiogenesis: role of bone marrow-derived myelomonocytic cells. *Cancer Cell* 2008; 13: 193-205
- 14 Kamangar F, Cheng C, Abnet CC, Rabkin CS. Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk--a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1920-1928
- 15 Shimada Y, Yamasaki S, Hashimoto Y, Ito T, Kawamura J, Soma T, Ino Y, Nakanishi Y, Sakamoto M, Hirohashi S, Imamura M. Clinical significance of dysadherin expression in gastric cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2818-2823
- 16 Chan AO, Lam SK, Chu KM, Lam CM, Kwok E, Leung SY, Yuen ST, Law SY, Hui WM, Lai KC, Wong CY, Hu HC, Lai CL, Wong J. Soluble E-cadherin is a valid prognostic marker in gastric carcinoma. *Gut* 2001; 48: 808-811
- 17 Saito H, Tsujitani S, Katano K, Ikeguchi M, Maeta M, Kaibara N. Serum concentration of CD44 variant 6 and its relation to prognosis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 1094-1101
- 18 Mayer B, Jauch KW, Günthert U, Figdor CG, Schildberg FW, Funke I, Johnson JP. De-novo expression of CD44 and survival in gastric cancer. *Lancet* 1993; 342: 1019-1022
- 19 Zhang XY, Chan WY, Whitney BM, Fan DM, Chow JH, Liu Y, Ng EK, Chung SC. Changes of interleukin expression correlate with *Helicobacter pylori* infection and lymph node metastases in gastric carcinoma. *Diagn Mol Pathol* 2002; 11: 135-139
- 20 Asahi M, Azuma T, Ito S, Ito Y, Suto H, Nagai Y, Tsubokawa M, Tohyama Y, Maeda S, Omata M, Suzuki T, Sasakawa C. *Helicobacter pylori* CagA protein can be tyrosine phosphorylated in gastric epithelial cells. *J Exp Med* 2000; 191: 593-602
- 21 Yuan JP, Li T, Chen HB, Li ZH, Yang GZ, Hu BY, Shi XD, Tong SQ, Li YX, Guo XK. Analysis of gene expression profile in gastric cancer cells stimulated with *Helicobacter pylori* isogenic strains. *J Med Microbiol* 2004; 53: 965-974
- 22 Chang CS, Chen WN, Lin HH, Wu CC, Wang CJ. Increased oxidative DNA damage, inducible nitric oxide synthase, nuclear factor kappaB expression and enhanced antiapoptosis-related proteins in *Helicobacter pylori*-infected non-cardiac gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2232-2240
- 23 Yamaguchi Y, Ohshita A, Kawabuchi Y, Hihara J, Miyahara E, Noma K, Toge T. Locoregional immunotherapy of malignant ascites from gastric cancer using DTH-oriented doses of the streptococcal preparation OK-432: Treatment of Th1 dysfunction in the ascites microenvironment. *Int J Oncol* 2004; 24: 959-966
- 24 Cesana GC, Romano F, Piacentini G, Scotti M, Brenna A, Bovo G, Vaghi M, Aletti G, Caprotti R, Kaufman H, Uggeri F. Low-dose interleukin-2 administered pre-operatively to patients with gastric cancer activates peripheral and peritumoral lymphocytes but does not affect prognosis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1295-1304
- 25 Lee CH, Lum JH, Cheung BP, Wong MS, Butt YK, Tam MF, Chan WY, Chow C, Hui PK, Kwok FS, Lo SC, Fan DM. Identification of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 as the antigen for the gastrointestinal cancer specific monoclonal antibody MG7. *Proteomics* 2005; 5: 1160-1166
- 26 Meng FP, Ding J, Yu ZC, Han QL, Guo CC, Liu N, Fan DM. Oral attenuated *Salmonella typhimurium* vaccine against MG7-Ag mimotope of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1833-1836
- 27 Zhang X, Hong L, Chan WY, Qiao T, Chen B, Liu Y, Fan D. Expression of MG7-Ag in patients with gastric cancer correlates with weaker T cell immune response and more proinflammatory cytokine secretion. *Biochem Cell Biol* 2006; 84: 135-141

编辑 李军亮 电编 何基才