

胰腺癌基因治疗的研究现状

周国雄, 秦金丹, 张海峰, 黄介飞

周国雄, 秦金丹, 张海峰, 黄介飞, 南通大学附属医院消化内科 江苏省南通市 226001

周国雄, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事胰腺疾病的基础与临床研究。

江苏省自然科学基金资助项目, No. BK2004049

江苏省卫生厅重大课题基金资助项目, No. K200602

作者贡献分布: 本文写作由周国雄与秦金丹完成, 秦金丹、张海峰及黄介飞负责收集资料。

通讯作者: 周国雄, 教授, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院消化内科. zhoughuoxiong@medmail.com.cn

电话: 0513-81161826

收稿日期: 2009-09-16 修回日期: 2009-09-20

接受日期: 2009-09-22 在线出版日期: 2009-09-28

Recent advances in gene therapy for human pancreatic cancer

Guo-Xiong Zhou, Jin-Dan Qin, Hai-Feng Zhang, Jie-Fei Huang

Guo-Xiong Zhou, Jin-Dan Qin, Hai-Feng Zhang, Jie-Fei Huang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Jiangsu Province, No. BK2004049; and the Major Program of Health Department of Jiangsu Province, No. K200602

Correspondence to: Professor Guo-Xiong Zhou, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 Xisi Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. zhoughuoxiong@medmail.com.cn

Received: 2009-09-16 Revised: 2009-09-20

Accepted: 2009-09-22 Published online: 2009-09-28

Abstract

Gene therapy is an innovative approach for the treatment of pancreatic cancer and has attracted wide attention in recent years. Many gene therapy drugs for pancreatic cancer have now entered clinical trials. The gene therapy techniques for pancreatic cancer include antisense gene therapy, suicide gene therapy, immune gene therapy, and oncolytic virus therapy. In this article, we will review recent advances in gene therapy for pancreatic cancer.

Key Words: Pancreatic cancer; Gene therapy; Recent advances

Zhou GX, Qin JD, Zhang HF, Huang JF. Recent advances in gene therapy for human pancreatic cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(27): 2757-2761

摘要

胰腺癌的基因治疗作为一种新的治疗手段, 近年来备受关注, 其很多研究已进入临床阶段。胰腺癌基因治疗的研究主要包括: 反义基因治疗、自杀基因治疗、免疫基因治疗及肿瘤裂解病毒基因治疗等。本文就近期胰腺癌的基因治疗研究成果与存在的问题作一综述。

关键词: 胰腺癌; 基因治疗; 现状

周国雄, 秦金丹, 张海峰, 黄介飞. 胰腺癌基因治疗的研究现状. *世界华人消化杂志* 2009; 17(27): 2757-2761

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2757.asp>

0 引言

胰腺癌是消化系具有高度恶性的肿瘤, 严重威胁人类健康, 在我国有逐年上升趋势。胰腺癌早期诊断困难。手术切除率低, 预后差, 85%的患者在诊断后12 mo内死亡^[1]。所以积极寻找治疗胰腺癌的新方法成为当务之急。近年来随着分子生物学的进步, 人们对肿瘤发生、发展机制的认识有了长足的进步, 为胰腺癌的治疗开辟新途径提供了广阔的前景。而20世纪80年代基因治疗的研究和逆转录病毒载体的开发, 为基因治疗提供了理论依据与技术方法。基因治疗是指将外源基因或核酸导入人体防治疾病的一种新技术和新的治疗方法。基于对肿瘤是一种基因病的认识, 加之恶性肿瘤发病率、死亡率较高, 使得肿瘤基因治疗的研究成为近10年来肿瘤治疗的主要研究内容和热点。

目前常用的方法有反义基因治疗、自杀基因治疗、免疫基因治疗、抗血管形成基因治疗、肿瘤裂解病毒基因治疗、受体基因治疗以及特异性启动子基因治疗, RNA干扰技术等。

1 反义基因治疗

这种方法的目的是阻止肿瘤相关基因的转录与翻译, 反义寡核苷酸以互补的形式与特定的DNA或RNA序列结合, 从而阻止DNA的转录或RNA的翻译, 使肿瘤基因无法表达。由于K-ras基因突

背景资料

基因治疗是指将外源基因或核酸导入人体, 以防治疾病的治疗方法。近几年来在胰腺癌基因治疗方面取得了一些进展, 但受基因靶位及载体选择的限制, 以及转导的有效性, 表达调控等技术方面的影响, 将基因疗法广泛应用于临床尚待时日。

同行评议者

谷俊朝, 主任医师, 首都医科大学附属北京友谊医院普外科

研发前沿
目前肿瘤的基因治疗研究正成为热点,胰腺癌的基因治疗改变了传统的治疗思路,变被动抗癌为主动抗癌,且相对于单基因缺陷所导致的遗传性疾病,胰腺癌的基因治疗更加具有挑战性。

变在胰腺癌中最为常见,因此许多反义基因治疗都以其为靶点,许多研究表明针对K-ras的反义寡核苷酸对胰腺癌有抑制作用^[2-3]。Morioka *et al*^[4]发现应用针对K-ras的反义寡核苷酸可以抑制胰腺癌细胞HaP-T1的生长,下调活化的基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的量,同时在动物实验中,也发现治疗组动物生存期明显延长,且淋巴结转移时间晚于对照组,活化的MMP-2和MMP-9的量也有明显下调,提示针对K-ras的反义寡核苷酸可以抑制胰腺癌肿瘤的生长和侵袭,该方法有望用于胰腺癌的治疗。韩旭 *et al*^[5]分别用整合素 α V、 β 3及 α V β 3反义基因治疗大鼠胰腺癌,发现其可明显抑制大鼠胰腺癌组织的血管生长,可促进肿瘤细胞的凋亡,进而影响肿瘤生长,联合应用整合素 α V β 3对肿瘤的生长抑制作用更为显著。

2 自杀基因治疗

自杀基因疗法又称前体药物敏感基因疗法(pro-drug sensitive genes therapy),是利用转基因的方法将哺乳动物本身不含有的药物酶基因转入肿瘤细胞内,该基因表达的产物可以将无毒的药物前体转化为有毒性的药物,干扰肿瘤细胞DNA的合成,从而杀死肿瘤细胞,这些基因称“自杀基因”。常用的有胞嘧啶脱氨酶(cytidine deaminase, CD)基因和单纯疱疹病毒胸腺嘧啶激酶(herpes simplex virus thymidine kinase, HSV-tk)基因。

2.1 CD基因 CD基因能催化5-氟胞嘧啶(5-fluorocytosine, 5-FC)转化为5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU),而5-FU具有高度的细胞毒作用,能抑制RNA和DNA的合成而致细胞死亡^[6-7]。Li *et al*^[8]实验证实,将CD基因克隆成pAd Track-CMV-CD并与pAdEasy-1整合于细菌中,人类胰腺癌细胞系Patu8988和SW1990受这种病毒感染后加入5-FC,结果提示阳性克隆中,病毒脂质中包含CD基因的浓度为 2×10^4 pfu/mL,并发现其有显著的细胞毒性。王金皋 *et al*^[9]应用逆转录病毒方法转导CD和GM-CSF基因,皮下接种胰腺癌细胞TD2,肿瘤局部注射重组表达的pVITR02-CD-GM-CSF,然后给予5-FC治疗,发现小鼠肿瘤体积显著缩小,存活期明显延长,提示CD基因联合细胞因子基因GM-CSF可增强CD的抗肿瘤作用,其疗效要好于GM-CSF或CD基因单独治疗。张世能 *et al*^[10]采用同源重组技术构建重组腺病毒Ad-CD、Ad-CD/UPRT

和Ad-GFP;体外感染人胰腺癌SW1990细胞,检测UPRT tuRNA表达以及对5-FC的敏感性及旁观者效应,分析细胞凋亡率;并且建立胰腺癌裸鼠皮下移植瘤模型,瘤体内直接注射腺病毒,观察CD/UPRT自杀基因的原位治疗作用。结果表明转染CD/UPRT的胰腺癌SW1990细胞对5-FC的敏感性明显提高,细胞凋亡率显著上升。CD/UPRT基因转染存在旁观者效应。Ad-CD/UPRT瘤内注射治疗后种植瘤体积缩小明显,提示CD/UPRT自杀基因系统能提高对胰腺癌细胞的杀伤作用。

2.2 HSV-tk基因 HSV-tk基因可催化抗病毒药物丙氧鸟苷(granciclovir, GCV)产生磷酸化反应,通过阻止DNA复制过程发挥细胞毒效应。用于HSV-TK基因疗法的前药有两类,一是嘌呤核苷类似物,包括阿昔洛韦(ACV)及其衍生物GCV、潘洛昔非(PCV)和布洛昔非(BCV),其中GCV对转基因瘤细胞的抑制作用比ACV强10倍,故成为目前肿瘤TK基因治疗中最常用的前药^[11-12]。

研究自杀基因治疗的过程中发现,肿瘤组织中未转染上自杀基因的瘤细胞也受到抑制,这种现象被称为“旁观者”效应。现已证明:几乎所有的自杀基因系统都具有“旁观者”效应,但其作用机制尚不十分清楚。其可能机制有:(1)化疗药物小分子通过细胞间的间隙连接或直接弥散作用进入相邻细胞;(2)凋亡细胞的凋亡小体中含有“自杀”基因片段,通过吞噬作用进入相邻细胞继续发挥作用;(3)自杀基因编码的酶是一种超抗原,能够刺激免疫系统产生各种细胞因子杀伤相邻细胞,产生“旁观者”效应。

3 免疫基因治疗

免疫基因治疗就是将各种细胞因子基因导入肿瘤或其他免疫效应细胞,使其在机体表达分泌细胞因子或利用其他基因分子增强肿瘤细胞的免疫原性或免疫系统功能,以加速肿瘤消退的方法。gammadelta-T细胞具有先天的抗肿瘤特性,能够识别并杀死肿瘤细胞,特别是对上皮细胞起源的恶性肿瘤更为敏感。Liu *et al*^[13]在体外实验中发现,增加gammadelta-T的表达可以使胰腺癌细胞MIA PaCa2, BxPC-3以及PANC-1的凋亡增加,而这与ICAM-1和ICAM-2是否可以呈阳性表达密切相关,如果ICAM-1和ICAM-2呈阴性表达,则gammadelta-T抗肿瘤细胞的作用明显下降,且肿瘤细胞对gammadelta-T的杀

伤作用产生耐药性. 提示gammadelta-T可以用于治疗包括胰腺癌在内的上皮细胞起源的恶性肿瘤, 而细胞间黏附分子作为辅助因子在其中发挥重要作用.

近年来, 对树突状细胞(dendritic cell, DC)免疫功能的研究是免疫基因治疗的又一大热点^[14]. Yang *et al*^[15]利用突变的K-ras基因转染DC细胞, 使DC细胞表面有效表达相应的突变的抗原表位(K-ras-12-Val), 并对胰腺癌小鼠模型进行治疗, 发现治疗组移植瘤体积明显小于同期对照组, 而且其存活时间长于对照组, 存活率亦明显大于对照组, 该实验提示转染突变K-ras基因的DC细胞在胰腺癌中可有效的发挥免疫抗肿瘤作用.

4 抗血管形成基因治疗

肿瘤的生长和存活依赖于生成的血管为它所提供的氧气和营养物质, 没有血管的生成, 肿瘤最大也只能长至1-2 mm³, 这使得抗血管形成治疗成为肿瘤治疗的重要途径之一. 血管内皮生长因子(vascular endothelin growth factor, VEGF)可直接作用于血管内皮细胞, 刺激其发生有丝分裂. 从而促进新生血管的生长, 是最重要的血管形成因子之一. VEGF及其受体在多种恶性肿瘤中均有广泛表达, 因此, VEGF被视为抑制血管形成的最重要的靶向分子之一. VEGF-Trap是一种可溶性重组血管内皮生长因子受体, 作用于VEGF、PDGF VEGF. B, 通过与VEGF结合阻止其与VEGFR结合. VEGF-Trap由VEGFR. 1的前三个抗原区与一个IgG稳定区构成. 相对VEGF单抗而言, VEGF. Trap与VEGF的结合更紧密, 对VEGF功能的抑制更完全^[16-17]. Konner *et al*^[18]在临床前动物模型中已证实VEGF-Trap能有效抑制肿瘤生长和血管形成, 导致肿瘤几乎完全无血供的状态.

5 肿瘤裂解病毒基因治疗

将野生型病毒通过改造, 使其仅能在肿瘤细胞中复制, 从而造成瘤细胞的裂解, 但对正常的细胞没有影响, 这是肿瘤基因治疗包括胰腺癌治疗在内的一种新策略^[19-21]. 腺病毒ONYX-015是E1B(55 kDa)基因缺失的腺病毒, 而E1B基因与肿瘤抑制蛋白P53结合, 能阻断P53介导的转录活性, 目前已经用于治疗胰腺癌^[22]. 在美国Jonsson综合癌症研究中心进行的有关ONYX-015的临床 I、II 期研究试验, 共有21位胰腺癌患

者参与了此次试验. 通过超声内镜引导将腺病毒ONYX-015注射到患者的瘤体内, 每隔1 wk注射1次, 共8 wk. 结果4例患者肿瘤体积较前缩小, 6例患者肿瘤体积无明显变化, 11例患者发现有肿瘤的进展^[23], 50%的胰腺癌患者在应用腺病毒ONYX-015治疗后肿瘤体积缩小或者保持不变, 如果能联合应用化、放疗等手段, 将能更好地提高肿瘤治疗的效果. Nakao *et al*^[24]用HF10治疗有局部进展, 复发的6例乳腺癌患者, 结果取得了较好的效果, 在此基础上, 研究者正打算将此病毒用于治疗无法行手术切除的胰腺癌患者. Caseante *et al*^[25]报道了通过将胸苷激酶与HIV病毒TAT蛋白上一个碱性结构域中的八肽组合成Tat8-TK/GCV系统, 在对体内试验中发现其对胰腺癌细胞有明显的杀伤作用, 35.6%-50%的肿瘤体积减小.

6 受体基因治疗

生长抑素受体SST2介导生长抑素的抗增殖效应, 而人类胰腺癌组织并不表达SST2基因. 若能重新引入SST2基因到人胰腺癌组织, 使其稳定表达, 可唤起自分泌反馈环, 引发SST2的固有活性, 抑制肿瘤细胞增殖^[26-27]. Carrere *et al*^[28]进行了体内实验, 利用PEI将SST2转染至鼠胰腺癌移植瘤中, 发现体内转染SST2后可以导致瘤内微血管密度明显下降, VEGF表达显著下调, 并且强烈抑制胰腺癌的生长, 故认为VEGF和肿瘤的血管化作用是SST2介导的抗胰腺癌的新靶点. 而SST3未发现有相似作用. Feng *et al*^[29]利用腺病毒介导将SST2转染至胰腺癌细胞BXPC-3中, 利用Transwell小室了解转染SST2后BXPC-3的迁移和侵袭能力, 并且通过RT-PCR和Western blot等方法检测MMP-2和金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2), 发现胰腺癌细胞BXPC-3的迁移和侵袭能力明显下降, MMP-2明显下调而TIMP-2上调显著, 提示这种抗迁移和抗侵袭能力可能与MMP-2下调, TIMP-2上调有关.

7 特异性启动子基因治疗

特异性启动子基因治疗即基因的靶向性传送, 是用某些肿瘤相关的特异性启动子, 将相关基因导入癌细胞的治疗方法. 刘金龙 *et al*^[30]以细菌内同源重组法构建含TK基因的腺病毒载体pAdEgr-1-TK, 转染人胰腺癌细胞株PC-3, ⁶⁰Co-γ射线照射后, RT-PCR半定量分析各不同照射剂量组TK基因的mRNA的表达. 加入前药丙氧鸟

创新盘点
本文反映了目前胰腺癌基因治疗领域的进展, 引入了近年来国内外最新研究报道, 全面体现了胰腺癌的基因治疗的疗效、安全性等问题.

应用要点
进一步加强对胰腺癌的基础研究, 寻找更具特异性的检测和治疗靶位点, 对进一步应用于临床治疗肿瘤具有重要的指导价值。

昔(ganciclovir, GCV), MTT法检测其对胰腺癌细胞的杀伤作用, 结果提示, 经⁶⁰Co-γ射线照射后, 与对照组胰腺癌细胞相比, 前药GCV可明显提高对转染pAdEgr-1-TK胰腺癌细胞的杀伤效率。表明由Egr-1启动子调控的TK自杀基因在γ射线作用下可以显著提高杀伤胰腺癌细胞的能力。

8 结论

胰腺癌的基因治疗改变了传统的治疗思路, 变被动抗癌为主动抗癌。相对于单基因缺陷所导致的遗传性疾病, 胰腺癌的基因治疗更加具有挑战性。胰腺癌近几年来在基因治疗方面取得了一些进展, 但受基因靶位及载体选择的限制, 以及转导的有效性, 表达调控等技术方面的影响, 将基因疗法广泛应用于临床尚待时日。因此, 应进一步加强对胰腺癌细胞的增殖、浸润、转移等生物学行为的基础研究, 寻找更具特异性的检测和治疗靶位点。多种肿瘤标志物的联合检测及多基因、多因素联合应用是今后胰腺癌研究的热点和发展方向。因为这不但符合肿瘤发生发展的规律, 而且也弥补了单基因、单一疗法的应用。因此认识到肿瘤发生不足的复杂性及机体在此过程中千变万化的状态, 选择适合的治疗方式, 从多方面入手, 达到几种治疗方式的相辅相成, 或建立治疗的个体化方案, 才能使目前的基因治疗具有突破性的发展, 基因治疗才能真正用于临床, 造福于肿瘤患者。

9 参考文献

- 1 Friess H, Liao Q, Zhao YP, Büchler MW. Surgical treatment for pancreatic cancer. *Chin J Hepatobiliary Surg* 2002; 8: 515-523
- 2 Lebedeva IV, Su ZZ, Emdad L, Kolomeyer A, Sarkar D, Kitada S, Waxman S, Reed JC, Fisher PB. Targeting inhibition of K-ras enhances Ad.mda-7-induced growth suppression and apoptosis in mutant K-ras colorectal cancer cells. *Oncogene* 2007; 26: 733-744
- 3 Shen YM, Yang XC, Yang C, Shen JK. Enhanced therapeutic effects for human pancreatic cancer by application K-ras and IGF-IR antisense oligodeoxynucleotides. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5176-5185
- 4 Morioka CY, Costa FP, Lima EMR, Saito S, Watanabe A, Huang CC, Arai H, Sakamoto T. Can antisense oligonucleotides specific to mutated K-ras gene inhibit the tumor growth, invasiveness, and MMP-2 and MMP-9 expression in hamster pancreatic cancer model in vitro and in vivo? *EJC suppl* 2007; 5: 73
- 5 韩旭, 李杰, 时昌文, 李捷, 徐宗珍, 孙京杰, 曹莉莉. 整合素αV和β3反义基因抑制大鼠胰腺癌生长的实验研究. *中国现代普外科进展* 2008; 11: 474-476, 480
- 6 Eisold S, Antolovic D, Schmidt J, Wiessner R, Klar E, von Knebel-Doeberitz M, Linnebacher M. Effective antitumoral immune responses are not induced by cytosine deaminase suicide gene transfer in a syngeneic rat pancreatic carcinoma model. *Eur Surg Res* 2006; 38: 513-521
- 7 Fogar P, Navaglia F, Basso D, Greco E, Zambon CF, Fadi E, Falda A, Stranges A, Vannozzi F, Danesi R, Pedrazzoli S, Plebani M. Suicide gene therapy with the yeast fusion gene cytosine deaminase/uracil phosphoribosyltransferase is not enough for pancreatic cancer. *Pancreas* 2007; 35: 224-231
- 8 Li ZS, Pan X, Xu GM, Cui L, Dai GR, Gong YF, Tu ZX. Killing effects of cytosine deaminase gene mediated by adenovirus vector on human pancreatic cancer cell lines in vitro. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003; 2: 147-151
- 9 王金皋, 王春英, 李祖国. CD基因联合GM-CSF基因对胰腺癌治疗作用的实验研究. *中国现代普外科进展* 2005; 8: 161-163
- 10 张世能, 徐凤琴, 于钟, 左海军, 危淑莉, 黄志清. 腺病毒介导CD/UPRT自杀基因系统治疗胰腺癌的实验研究. *胰腺病学* 2007; 7: 372-374
- 11 Kajiwar E, Kawano K, Hattori Y, Fukushima M, Hayashi K, Maitani Y. Long-circulating liposome-encapsulated ganciclovir enhances the efficacy of HSV-TK suicide gene therapy. *J Control Release* 2007; 120: 104-110
- 12 Tang Q, Zhang D, Wan M, Jin L. Experimental study of the RV-HSV-TK/GCV suicide gene therapy system in gastric cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2007; 22: 755-761
- 13 Liu Z, Guo B, Lopez RD. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 or ICAM-2 is critical in determining sensitivity of pancreatic cancer cells to cytolysis by human gammadelta-T cells: implications in the design of gammadelta-T-cell-based immunotherapies for pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 900-911
- 14 Yamanaka R, Yajima N, Tsuchiya N, Honma J, Tanaka R, Ramsey J, Blaese M, Xanthopoulos KG. Administration of interleukin-12 and -18 enhancing the antitumor immunity of genetically modified dendritic cells that had been pulsed with Semliki forest virus-mediated tumor complementary DNA. *J Neurosurg* 2002; 97: 1184-1190
- 15 Yang B, He Y, Sun DL, Zou Y, Qin XH, Huang BH. [Specific immune against pancreatic cancer induced by dendritic cells pulsed with mutant K-ras peptide] *Zhonghua Yixue Zazhi* 2008; 88: 1956-1960
- 16 Zhu DM, Li DC, Zhang ZX, Zhang XY. Effect of endothelial PAS domain protein 1 and hypoxia inducible factor 1α on vascular endothelial growth factor expression in human pancreatic carcinoma. *Chin Med J (Engl)* 2008; 121: 2258-2264
- 17 Elbarbary RA, Takaku H, Tamura M, Nashimoto M. Inhibition of vascular endothelial growth factor expression by TRUE gene silencing. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 379: 924-927
- 18 Konner J, Dupont J. Use of soluble recombinant decoy receptor vascular endothelial growth factor trap (VEGF Trap) to inhibit vascular endothelial growth factor activity. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4 Suppl 2: S81-S85
- 19 Kasuya H, Nishiyama Y, Nomoto S, Goshima F, Takeda S, Watanabe I, Nomura N, Shikano T, Fujii T, Kanazumi N, Nakao A. Suitability of a US3-inactivated HSV mutant (L1BR1) as an oncolytic

- virus for pancreatic cancer therapy. *Cancer Gene Ther* 2007; 14: 533-542
- 20 Sinkovics JG, Horvath JC. Natural and genetically engineered viral agents for oncolysis and gene therapy of human cancers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2008; 56 Suppl 1: 3s-59s
- 21 Woo Y, Kelly KJ, Stanford MM, Galanis C, Chun YS, Fong Y, McFadden G. Myxoma virus is oncolytic for human pancreatic adenocarcinoma cells. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2329-2335
- 22 虞昆, 赵明飞, 吴育连. 溶瘤病毒治疗胰腺癌的研究进展. *国外医学·老年医学分册* 2006; 27: 185-188
- 23 Hecht JR, Bedford R, Abbruzzese JL, Lahoti S, Reid TR, Soetikno RM, Kirn DH, Freeman SM. A phase I/II trial of intratumoral endoscopic ultrasound injection of ONYX-015 with intravenous gemcitabine in unresectable pancreatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 555-561
- 24 Nakao A, Kimata H, Imai T, Kikumori T, Teshigahara O, Nagasaka T, Goshima F, Nishiyama Y. Intratumoral injection of herpes simplex virus HF10 in recurrent breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 988-989
- 25 Cascante A, Huch M, Rodríguez LG, González JR, Costantini L, Fillat C. Tat8-TK/GCV suicide gene therapy induces pancreatic tumor regression in vivo. *Hum Gene Ther* 2005; 16: 1377-1388
- 26 Rochaix P, Delesque N, Estève JP, Saint-Laurent N, Voight JJ, Vaysse N, Susini C, Buscail L. Gene therapy for pancreatic carcinoma: local and distant antitumor effects after somatostatin receptor sst2 gene transfer. *Hum Gene Ther* 1999; 10: 995-1008
- 27 Guillermet J, Saint-Laurent N, Rochaix P, Cuvillier O, Levade T, Schally AV, Pradayrol L, Buscail L, Susini C, Bousquet C. Somatostatin receptor subtype 2 sensitizes human pancreatic cancer cells to death ligand-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 155-160
- 28 Carrere N, Vernejoul F, Souque A, Asnacios A, Vaysse N, Pradayrol L, Susini C, Buscail L, Cordelier P. Characterization of the bystander effect of somatostatin receptor sst2 after in vivo gene transfer into human pancreatic cancer cells. *Hum Gene Ther* 2005; 16: 1175-1193
- 29 Feng Y, Huang T, Gao J, Chang Q, Qin R. Inhibition of metastatic progression of SSIR2 gene transfection mediated by adenovirus in human pancreatic carcinoma cells. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2006; 26: 68-71
- 30 刘金龙, 钱清, 刘训良, 郭治源, 杜青, 郭仕英, 李朝军. 由Egr-1调控TK基因灭活胰腺癌细胞的实验研究. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2007; 27: 1244-1247

同行评价
本文综述了胰腺癌基因治疗的研究现状. 内容全面, 专一性强, 思路清晰, 具有较好的学术价值.

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志(国际标准刊号ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14-1260/R, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology)》, 是一本由来自国内23个省、市、自治区、特别行政区的496位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助.

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价.

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术.

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究者提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务. (科学编辑: 李军亮 2009-09-28)