

# 胃癌的免疫病理学研究进展

林辉, 刘占举

林辉, 刘占举, 同济大学附属第十人民医院胃肠内科 上海市 200072

作者贡献分布: 此课题由林辉与刘占举共同设计、完成和撰写。  
通讯作者: 刘占举, 教授, 主任医师, 博士生导师, 200072, 上海市延长中路301号, 同济大学附属第十人民医院胃肠内科。  
zhanjuliu@yahoo.com

电话: 021-66301164 传真: 021-66303983

收稿日期: 2011-08-02 修回日期: 2011-08-28

接受日期: 2011-11-10 在线出版日期: 2011-11-18

## Advances in understanding the immunopathology of gastric cancer

Hui Lin, Zhan-Ju Liu

Hui Lin, Zhan-Ju Liu, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

Correspondence to: Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, 301 Yanchang Middle Road, Shanghai 200072, China. zhanjuliu@yahoo.com

Received: 2011-08-02 Revised: 2011-08-28

Accepted: 2011-11-10 Published online: 2011-11-18

## Abstract

The etiology and pathogenesis of gastric cancer (GC) are still elusive. Genetic factors, environmental factors and immune factors may play a role in the development of GC. While GC is progressing, tumor cells always induce immune cell apoptosis or immune system dysfunction to acquire immune privilege or immune evasion. It has been known that CD4<sup>+</sup> T cells, CD8<sup>+</sup> T cells, the B7 ligand family and dendritic cells are involved in these processes. GC immunotherapy, which can be antigen-specific or -nonspecific, has been an important part of adjuvant therapy. IL-2 is one of the most commonly used cytokines in GC-nonspecific immunotherapy and has been demonstrated to have certain curative effect. Administration of dendritic cell-based tumor vaccines will become a new approach for GC-specific immunotherapy.

**Key Words:** Gastric cancer; Immune regulation; Immunotherapy; Advance

Lin H, Liu ZJ. Advances in understanding the immunopathol-

ogy of gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(32): 3313-3317

## 摘要

目前胃癌的发病机制不清楚, 可能与基因遗传、环境因素和免疫因素等有关。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<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T细胞、B7配体家族以及树突状细胞(dendritic Cell, DC)等。免疫治疗一直是胃癌辅助治疗的重要组成部分, 他分为抗原特异性及非特异性两大类。IL-2是胃癌非特异性免疫治疗中最常用的细胞因子之一, 有一定的疗效, DC胃癌细胞融合疫苗将成为胃癌特异性免疫治疗新的前景。

**关键词:** 胃癌; 免疫调节; 免疫治疗; 进展

林辉, 刘占举. 胃癌的免疫病理学研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(32): 3313-3317

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3313.asp>

## 0 引言

胃癌的发生率在全球居第4位, 在所有癌症死亡率中居第2位, 约10.4%<sup>[1]</sup>。全球每年有90万新发胃癌病例, 约70万人死于胃癌<sup>[2]</sup>。卫生部组织的全国第2次死因调查显示, 我国胃癌死亡占到所有因癌症死亡人数的23.2%, 居首位<sup>[3,4]</sup>。胃癌中绝大多数是腺癌(90%), 10%是胃淋巴瘤或胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumor, GIST)。胃腺癌主要有2种不同的类型: 肠型(50%)及弥漫型(33%), 少数是混合型(17%); 肠型腺癌主要发生在老年人, 好发于胃窦部、小弯, 发展缓慢, 与幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)感染密切相关, 其癌细胞分化良好, 随着*H. pylori*的根除、社会经济卫生状况的改善, 其发病率逐渐下降。而弥漫型腺癌发病年龄较轻, 与遗传免疫因素关系密切, 预后差, 近年发病率有增加趋势<sup>[5,6]</sup>。本综述就近年来国内外胃癌发生发展过程中机体的免疫反应机制及胃癌免疫治疗最新进展作一综述。

## ■背景资料

国内外众多学者致力于胃癌发病机制及治疗的研究, 至今未有突破性进展。免疫逃逸是肿瘤发生发展的重要机制之一。对胃癌免疫逃逸发生机理的研究也为免疫治疗提供了理论依据。

## ■同行评议者

樊晓明, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科; 黄颖秋, 教授, 本溪钢铁(集团)有限责任公司总医院消化内科

## ■ 研发前沿

Tanaka等报道  
GF $\beta$ 抑制剂能诱  
导DC细胞成熟并  
增强抗肿瘤效应。

## 1 机体的免疫反应与胃癌

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。Burnet于1967年提出了免疫监视学说,认为机体免疫系统通过细胞免疫机制能识别并特异地杀伤突变细胞,使突变细胞在未形成肿瘤之前即被清除。但是,许多肿瘤仍能在机体内进行性生长,肿瘤细胞是如何逃避宿主免疫系统的攻击产生免疫耐受,免疫逃逸的机制包括抗原缺乏, 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,以及荷瘤宿主T细胞及树突细胞的功能障碍<sup>[7,8]</sup>。

**1.1 B7-H1介导的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。肿瘤细胞逃脱机体免疫监视是肿瘤发生的前提,主要通过以下几种途径:下调肿瘤细胞表面人主要组织相容性复合物 I 类分子(major histocompatibility complex I, MHC I)表达,使T细胞不能识别特异性肿瘤抗原;下调T细胞共刺激分子及分泌一些免疫抑制性因子,以抑制T细胞活性。免疫系统清除肿瘤需通过激活与聚集肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)来实现,因此TIL可反映机体的免疫状态。临床研究发现, TIL与几种消化系统恶性肿瘤的进展以及预后高度相关<sup>[9,10]</sup>。

B7-H1是近年发现的B7家族的新成员之一,一般表达在抗原递呈细胞上,能够下调T细胞和B细胞介导的免疫反应和炎症反应。一些研究证实,肿瘤细胞上异常高表达B7-H1分子,通过与T细胞上抑制性受体PD-1结合,而抑制以Th1细胞为主的免疫反应,并能诱导T细胞凋亡,促进肿瘤细胞逃避免疫攻击。Greenwald等<sup>[11]</sup>认为,存在一种新的肿瘤逃逸免疫机制,即肿瘤细胞表达B7-H1,与活化的T、B淋巴细胞表面的PD-1结合,抑制抗肿瘤免疫反应。有学者<sup>[12]</sup>提出,肿瘤组织细胞上B7-H1表达能诱导肿瘤抗原特异性T淋巴细胞凋亡,从而逃逸机体的免疫反应,导致肿瘤细胞无限增殖。通过构建B7-H1阳性表达的小鼠肿瘤模型<sup>[13-15]</sup>,阻断小鼠肿瘤相关B7-H1分子,发现能增加抗肿瘤的T淋巴细胞反应。因此, B7-H1分子可能作为效应T淋巴细胞抗肿瘤免疫的负性调节因子,在机体免疫监督能力削

弱的背景下促进肿瘤发展。已有报道<sup>[16]</sup>胃癌组织中B7-H1和PD-1表达升高,而正常胃组织中无表达,胃癌组织中B7-H1表达与TIL浸润,尤其是CD8<sup>+</sup> T细胞浸润明显负相关。而CD8<sup>+</sup> T细胞在肿瘤特异性免疫反应中发挥重要作用,这些结果提示,胃癌细胞上表达B7-H1可能下调其周边区域TIL的免疫功能,抑制抗肿瘤免疫。

**1.2 B7-H3与胃癌** 已知B7配体家族在T细胞介导的免疫反应中起重要的作用,但B7-H3在胃癌细胞中表达的临床意义仍不清楚。Arigami等<sup>[17]</sup>用定量RT-PCR检测95例胃癌病人血液标本中B7-H3 mRNA的表达及21例健康志愿者外周血淋巴细胞中B7-H3 mRNA的表达,结果发现胃癌血标本比健康志愿者有更多B7-H3 mRNA表达( $P<0.0001$ ), B7-H3 mRNA高表达病例与低表达病例对比5年生存率明显降低( $P=0.02$ ),多元分析也显示B7-H3是独立的预后因子。这些结果说明B7-H3可能是能预测胃癌进展有用的血液标志物。

**1.3 树突状细胞** 树突状细胞(dendritic cell, DC)是体内功能最强的专职抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC),能独特激活初始T细胞和静息T细胞,从而激发抗原特异性的T细胞免疫反应。DC作为功能最强的APC,具有摄取、加工、递呈抗原能力。高表达主要MHC I、MHC-II类分子、共刺激分子和黏附分子,并分泌高水平辅助性T细胞1(Th1)细胞因子IL-12,干扰素(IFN)进一步加强T细胞活化的功能细胞因子。

DC有成熟和不成熟2种形态。未成熟DC具有强烈的摄取、加工处理抗原的能力,其通过受体介导的细胞内吞、吞噬、巨吞饮3种方式有效地摄取抗原并处理成可溶性蛋白,但移动能力低。一旦DC捕获抗原,就迁移至淋巴组织,并提呈抗原给免疫细胞,激活静息T细胞产生免疫应答,DC也因此成熟,成熟DC高表达MHC-I、MHC-II类分子,上调CD54、CD80(B7-1)、CD86(B7-2)等T细胞活化辅助分子<sup>[18,19]</sup>。

DC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、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、肿瘤生长因子(transforming growth factor beta1, TGF- $\beta$ )、P15E蛋白、前列腺素E2等一系列细胞因子, 这些细胞因子能抑制DC的成熟和迁移, 而胃癌患者血清中一些促进DC成熟的细胞因子如IL-12反而减少. 因此, 胃癌微环境中DC是不成熟的, 这也可能就是胃癌细胞逃逸免疫监视的机制<sup>[20]</sup>.

Nakamura等<sup>[21]</sup>通过检测DC细胞的迁移和成熟状态来分析已发生转移的胃癌患者局部淋巴结免疫应答. 29例胃癌患者中732个淋巴结纳入研究, 其中25例局部淋巴结未转移, 4例胃癌病例局部淋巴结转移. 结果发现不管胃癌是否发生转移, DC细胞在局部淋巴结的分布与密度是相同的; 在转移发生前, 通过DC细胞的成熟从而激活免疫应答在胃癌局部淋巴结中广泛存在. Natsugoe等<sup>[22]</sup>对已做胃切除手术的169例胃癌患者进行了实验研究, 将患者按DC和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的数量多少分为两组, 发现随着肿瘤浸润淋巴结的数量递增, DC和NKC的数量随之递减. DC的浸润数量和胃癌的浸润深度, 淋巴结的转移, 及其预后呈负相关. 而且, 实验表明大量DC浸润的胃癌患者5年生存率达78%, 明显高于只有少量DC浸润的患者. 国内徐敏等<sup>[23]</sup>也探讨了胃癌患者微环境中肿瘤浸润性树突状细胞(TIDC)与癌细胞浸润程度, 淋巴结转移以及患者术后存活时间的关系, 也得到类似的结果. 这些研究结果表明, DC在宿主抗肿瘤免疫防御机制中起重要作用, 肿瘤中树突状细胞浸润数量越多, 其疾病的预后越好.

## 2 胃癌的免疫治疗

免疫治疗一直是肿瘤辅助治疗的重要组成部分, 它分为抗原特异性及非特异性2大类. 非特异性免疫治疗是通过非特异地、全面地提高机体免疫力来提高对胃癌的免疫反应. 主要是应用细胞因子(IL-2、IFN等)和非特异性免疫增强剂(如卡介苗, OK-432, 云芝多糖及香菇多糖等)通过细胞免疫, 促进单核巨噬细胞增殖, 增强T淋巴细胞、NK的活性和多种细胞因子的释放,

从而非特异性增强机体对肿瘤的免疫排斥能力, 达到治疗肿瘤的目的<sup>[24]</sup>. IL-2是在肿瘤免疫治疗中最常用的细胞因子之一, 大量的临床实验和较好的临床效果使得FDA在1992年和1998年先后批准了应用大剂量IL-2治疗转移性肾细胞癌(RCC)和转移性黑色素瘤. 在胃癌患者中, Romano等<sup>[25]</sup>也发现, 在术前给予IL-2治疗可以显著预防因手术导致的淋巴细胞下降和免疫抑制, 促进免疫细胞在肿瘤中的浸润, 激发机体的抗肿瘤反应, 改变疾病的发展进程和提高无病生存率.

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<sup>[26-28]</sup>. 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<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>). 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DC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<sup>[29]</sup>.

特异性免疫治疗是肿瘤免疫治疗中的主要内容, 获得肿瘤抗原是这类治疗的前提, 可以利用的方法很多, 包括全肿瘤细胞, 肿瘤细胞裂解物, 酸洗脱细胞, 人工合成等. 而目前针对胃癌免疫治疗的靶抗原包括胃泌素、癌胚抗原以及胃癌相关性抗原MG7<sup>[30]</sup>. 激发机体对肿瘤特异性免疫反应的关键步骤是肿瘤抗原的呈递, DC是体内功能最强的抗原递呈细胞, 在肿瘤特异性免疫治疗中处于核心地位, 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. 而肿瘤机体内DC的功能受到严重抑制, 无法有效提呈抗原, 其所刺激的T淋巴细胞往往处于无能状态, 所以临床上多采用脱离机体免疫抑制环境在体外建立并扩增DC疫苗, 然后回输给患者促进机体产生肿瘤特异性免疫反应<sup>[31,32]</sup>. Kanazawa等<sup>[33]</sup>将DC细胞疫苗利用超声内镜注入2例晚期胃癌患者的肿瘤中, 使其中的1例出现肿瘤标志物和腹水减少.

Homma等<sup>[34]</sup>将DC胃癌细胞融合疫苗治疗1例75岁的胃癌切除术后胃癌扩散并有腹水的患者, 融合疫苗每隔2 wk皮下注射1次, 在第3次注射后, 其腹水以及双下肢水肿明显减轻, 血清

## ■应用要点

本文综述T细胞、B7配体家族以及树突状细胞等在胃癌免疫逃逸机制中的作用, 以及胃癌抗原特异性及非特异性免疫治疗, DC胃癌细胞融合疫苗将成为胃癌特异性免疫治疗新的前景.

### ■同行评论

该文较全面综述了胃癌的免疫学研究现状,对读者认识免疫机制在胃癌发生发展中的作用有一定的帮助。

中的癌胚抗原(CEA)也比治疗前有所降低,在注射第5次后,诱发了抗自体肿瘤的细胞毒性反应,尽管患者在融合疫苗治疗的5 mo后病情复发,且仅为个案,但同源DC和胃癌细胞融合可能是胃癌免疫治疗新的前景。Homma等<sup>[35]</sup>还将DC融合疫苗和IL-12一起应用,获得了有效的抗肿瘤免疫反应,而且副作用小。Tanaka等<sup>[36]</sup>报道TGFβ抑制剂SB-431542能诱导DC细胞成熟并增强抗肿瘤效应。

目前胃癌免疫治疗的临床效果还不令人满意,还存在着大量的问题需要解决:如胃癌中特异性或相关性抗原的缺乏;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;瘤体本身可产生一系列抑制免疫效应的细胞因子等<sup>[37]</sup>。随着对免疫耐受机制和抗肿瘤免疫机制认识的深入以及新技术、新方法的开展,相信不久的将来会有更好临床疗效的胃癌疫苗出现。

### 3 结论

胃癌细胞上异常高表达B7-H1分子,通过与T细胞上抑制性受体PD-1结合,而抑制以Th1细胞为主的免疫反应,并能诱导T细胞凋亡,促进肿瘤细胞逃避免疫攻击。B7-H3可能是能预测胃癌进展有用的血液标记物。DC数量的减少和或功能缺乏可使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。DC在宿主对抗肿瘤免疫防御机制中起重要作用,肿瘤中树突状细胞浸润数量越多,其疾病的预后越好。IL-2是胃癌非特异性免疫治疗中最常用的细胞因子之一,有一定的疗效,DC胃癌细胞融合疫苗将成为胃癌特异性免疫治疗新的前景,但胃癌的免疫治疗仍任重道远。

### 4 参考文献

- Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004; 23: 6329-6340
- Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 8: S4-66
- Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL, Wu KC, Wu DC, Sollano J, Kachintorn U, Gotoda T, Lin JT, You WC, Ng EK, Sung JJ. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008; 9: 279-287
- Shang J, Pena AS. Multidisciplinary approach to understand the pathogenesis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4131-4139
- Carneiro F, Oliveira C, Seruca R. Pathology and genetics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol* 2010; 18(3 Suppl): 33S-36S

- Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol* 2006; 14: 21-33
- Yao XX, Yin L, Sun ZC. The expression of hTERT mRNA and cellular immunity in gastric cancer and precancerosis. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 586-590
- Du L, Xiao X, Wang C, Zhang X, Zheng N, Wang L, Zhang X, Li W, Wang S, Dong Z. Human leukocyte antigen-G is closely associated with tumor immune escape in gastric cancer by increasing local regulatory T cells. *Cancer Sci* 2011; 102: 1272-1280
- Cho Y, Miyamoto M, Kato K, Fukunaga A, Shichinohe T, Kawarada Y, Hida Y, Oshikiri T, Kurokawa T, Suzuoki M, Nakakubo Y, Hiraoka K, Murakami S, Shinohara T, Itoh T, Okushiba S, Kondo S, Katoh H. CD4+ and CD8+ T cells cooperate to improve prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 1555-1559
- Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lippinen PK, Alhava E, Kosma VM. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Pathol* 1997; 182: 318-324
- Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 515-548
- Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, Roche PC, Lu J, Zhu G, Tamada K, Lennon VA, Celis E, Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8: 793-800
- Strome SE, Dong H, Tamura H, Voss SG, Flies DB, Tamada K, Salomao D, Cheville J, Hirano F, Lin W, Kasperbauer JL, Ballman KV, Chen L. B7-H1 blockade augments adoptive T-cell immunotherapy for squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 6501-6505
- Hirano F, Kaneko K, Tamura H, Dong H, Wang S, Ichikawa M, Rietz C, Flies DB, Lau JS, Zhu G, Tamada K, Chen L. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res* 2005; 65: 1089-1096
- Nomi T, Sho M, Akahori T, Hamada K, Kubo A, Kanehiro H, Nakamura S, Enomoto K, Yagita H, Azuma M, Nakajima Y. Clinical significance and therapeutic potential of the programmed death-1 ligand/programmed death-1 pathway in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2151-2157
- 刘书漫, 孟青, 张钦宪, 王盛典, 刘占举, 张谢夫. B7-H1及其受体PD-1在胃癌组织中的表达与意义. *中华肿瘤杂志* 2008; 30: 192-195
- Arigami T, Uenosono Y, Hirata M, Yanagita S, Ishigami S, Natsugoe S. B7-H3 expression in gastric cancer: a novel molecular blood marker for detecting circulating tumor cells. *Cancer Sci* 2011; 102: 1019-1024
- Lawrence F, Edgar G. Dendritic cells in cancer immunotherapy. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 245-273
- Dallal R, Lotzem M. The dendritic cell and human cancer vaccines. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 583-588
- Takahashi A, Kono K, Itakura J, Amemiya H, Feng Tang R, Iizuka H, Fujii H, Matsumoto Y. Correlation of vascular endothelial growth factor-C expression with tumor-infiltrating dendritic cells in gastric cancer. *Oncology* 2002; 62: 121-127
- Nakamura K, Ninomiya I, Oyama K, Inokuchi M,

- Kinami S, Fushida S, Fujimura T, Kayahara M, Ohta T. Evaluation of immune response according to the metastatic status in the regional lymph nodes in patients with gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2010; 24: 1433-1441
- 22 Ishigami S, Natsugoe S, Tokuda K, Nakajo A, Xiangming C, Iwashige H, Aridome K, Hokita S, Aikou T. Clinical impact of intratumoral natural killer cell and dendritic cell infiltration in gastric cancer. *Cancer Lett* 2000; 159: 103-108
- 23 徐敏, 程书榜, 王成友, 郑凯. 胃癌微环境中树突状细胞浸润的临床意义. *中华胃肠外科杂志* 2003; 6: 336-338
- 24 Tsujimoto H, Ono S, Ichikura T, Matsumoto Y, Yamamoto J, Hase K. Roles of inflammatory cytokines in the progression of gastric cancer: friends or foes? *Gastric Cancer* 2010; 13: 212-221
- 25 Romano F, Cesana G, Berselli M, Gaia Piacentini M, Caprotti R, Bovo G, Uggeri F. Biological, histological, and clinical impact of preoperative IL-2 administration in radically operable gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2004; 88: 240-247
- 26 Kim YJ, Lim J, Kang JS, Kim HM, Lee HK, Ryu HS, Kim JY, Hong JT, Kim Y, Han SB. Adoptive immunotherapy of human gastric cancer with ex vivo expanded T cells. *Arch Pharm Res* 2010; 33: 1789-1795
- 27 Jiang JT, Shen YP, Wu CP, Zhu YB, Wei WX, Chen LJ, Zheng X, Sun J, Lu BF, Zhang XG. Increasing the frequency of CIK cells adoptive immunotherapy may decrease risk of death in gastric cancer patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 6155-6162
- 28 Linn YC, Hui KM. Cytokine-induced NK-like T cells: from bench to bedside. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 435745
- 29 Märtens A, Greten T, Ziske C, Renoth S, Schöttker B, Buttgerit P, Schakowski F, von Rücker A, Sauerbruch T, Schmidt-Wolf IH. Generation of activated and antigen-specific T cells with cytotoxic activity after co-culture with dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 25-32
- 30 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
- 31 Song B, Wang C, Liu J, Wang X, Lv L, Wei L, Xie L, Zheng Y, Song X. MicroRNA-21 regulates breast cancer invasion partly by targeting tissue inhibitor of metalloproteinase 3 expression. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 29
- 32 Mann DL, Celluzzi CM, Hankey KG, Harris KM, Watanabe R, Hasumi K. Combining conventional therapies with intratumoral injection of autologous dendritic cells and activated T cells to treat patients with advanced cancers. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1174: 41-50
- 33 Kanazawa M, Yoshihara K, Abe H, Iwadata M, Watanabe K, Suzuki S, Endoh Y, Ohki S, Takita K, Sekikawa K, Takenoshita S, Takagi T, Irisawa A, Sato Y, Ogata T, Ohto H. [Case report on intratumor injection therapy of dendritic cells in advanced gastric cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004; 31: 1773-1776
- 34 Homma S, Matai K, Irie M, Ohno T, Kufe D, Toda G. Immunotherapy using fusions of autologous dendritic cells and tumor cells showed effective clinical response in a patient with advanced gastric carcinoma. *J Gastroenterol* 2003; 38: 989-994
- 35 Homma S, Kikuchi T, Ishiji N, Ochiai K, Takeyama H, Saotome H, Sagawa Y, Hara E, Kufe D, Ryan JL, Ohno T, Toda G. Cancer immunotherapy by fusions of dendritic and tumour cells and rh-IL-12. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 279-286
- 36 Tanaka H, Shinto O, Yashiro M, Yamazoe S, Iwawuchi T, Muguruma K, Kubo N, Ohira M, Hirakawa K. Transforming growth factor  $\beta$  signaling inhibitor, SB-431542, induces maturation of dendritic cells and enhances anti-tumor activity. *Oncol Rep* 2010; 24: 1637-1643

编辑 曹丽鸥 电编 闫晋利

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发,采用定量评价和定性分析相结合的方法,对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究,得出了65个学术期刊排行榜,其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任:李军亮 2010-01-08)