

结直肠癌免疫治疗的研究及前景展望

刘芳芳

■背景资料

结直肠癌是最常见的消化系统恶性肿瘤之一。患者术后5年总体存活率不高。常规手术切除加术后放、化疗很难达到彻底清除残留肿瘤细胞的目的。近年,肿瘤免疫治疗已成为继手术、放疗和化疗之后的第四大肿瘤治疗方式。本文主要介绍了免疫治疗在结直肠癌中的研究与应用。

刘芳芳, 北京大学人民医院病理科 北京市 100044
刘芳芳, 副主任医师, 主要从事消化系统炎症性与肿瘤性疾病的基础及临床研究。
北京市自然科学基金资助项目, No. 7122195
作者贡献分布: 本文由刘芳芳独立完成。
通讯作者: 刘芳芳, 副主任医师, 100044, 北京市西城区西直门南大街11号, 北京大学人民医院病理科。
liufangfang@pkuph.edu.cn
电话: 010-88325547
收稿日期: 2015-05-12 修回日期: 2015-06-12
接受日期: 2015-06-19 在线出版日期: 2015-10-08

Colorectal cancer immunotherapy: Current clinical studies and prospect of clinical application

Fang-Fang Liu

Fang-Fang Liu, Department of Pathology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China
Supported by: Natural Science Foundation of Beijing, No. 7122195
Correspondence to: Fang-Fang Liu, Associate Chief Physician, Department of Pathology, People's Hospital of Peking University, 11 Xizhimen South Street, Xicheng District, Beijing 100044, China. liufangfang@pkuph.edu.cn
Received: 2015-05-12 Revised: 2015-06-12
Accepted: 2015-06-19 Published online: 2015-10-08

Abstract

Colorectal cancer is a type of malignant gastrointestinal cancer with a high incidence rate. Current treatments, mostly surgery and chemotherapy, have not improved the 5-year survival rate of the patients significantly. About one-third of patients died of metastatic colorectal cancer eventually. Cancer immunotherapy has received more and more attention in recent years and become a hot research topic. Immunotherapy includes a

variety of methods with an aim at improving the patient's own immune system and anti-tumor ability to control and kill tumor cells by the use of modern bio-technology. It has become the fourth form of cancer treatment after surgery, radiotherapy and chemotherapy. This paper expounds the types of tumor immunotherapy, their applications in colorectal cancer, and the advantages and disadvantages of different methods of immunotherapy. In particular, we discuss the relationship between inflammation microenvironment and immunotherapy, and the relationship between chemotherapy, radiation and immunotherapy in colorectal cancer. Immunotherapy may become an important component of individualized treatment for colorectal cancer in the near future.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Immunotherapy; Colorectal cancer; Inflammation; Chemoradiotherapy; Progress

Liu FF. Colorectal cancer immunotherapy: Current clinical studies and prospect of clinical application. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(28): 4464-4472
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4464.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i28.4464>

摘要

结直肠癌是发病率高的消化系统恶性肿瘤。手术加放化疗, 一直以来未能显著提高患者术后5年生存率, 约1/3的患者最终死于结直肠癌远处转移。肿瘤免疫治疗近年来越来越受到广泛关注, 已成为研究热点。免疫治疗运用现代生物高科技技术, 主要通过提高患者自身机体免疫系统的抗肿瘤能力来控制

■同行评议者

王良静, 副主任医师, 研究员, 浙江大学医学院附属第二医院消化内科

杀伤肿瘤细胞,成为继手术、放疗和化疗之后的第4种肿瘤治疗模式。本文系统阐述了肿瘤免疫治疗的类型及不同类型在结直肠癌中的应用进展情况,指出不同免疫治疗方法的优势和缺点,特别讨论了结直肠癌炎症微环境、放疗和化疗与免疫治疗的关系。免疫治疗在不久的将来有可能成为结直肠癌个体化治疗的重要方式。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 免疫治疗; 结直肠癌; 炎症; 放化疗; 进展

核心提示: 本文系统阐述了肿瘤免疫治疗的类型及不同类型在结直肠癌中的研究、应用进展情况,指出不同免疫治疗方法的优势和缺点以及免疫治疗效果相关的问题。免疫治疗在不久的将来有可能成为结直肠癌个体化治疗的重要方式。

刘芳芳. 结直肠癌免疫治疗的研究及前景展望. 世界华人消化杂志 2015; 23(28): 4464-4472 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4464.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i28.4464>

0 引言

结直肠癌是临床上最常见的消化系统恶性肿瘤之一。近20-30年来,结直肠癌的发病率和死亡率是在世界多数国家和地区上升最快的肿瘤之一,已成为全球第3位最常见的癌症,患者术后5年总体存活率不高:北美61%、日本57%及中国32%^[1]。手术切除虽然是结直肠癌最主要的治疗手段,但约有30%的患者术后2-3年后因发生远处转移而死亡,显然,常规手术切除方法难以治愈结直肠癌,术后放、化疗也很难达到彻底清除残留肿瘤细胞的目的,据报道^[2,3],化疗对于结直肠癌远处转移疗效甚微或无疗效。另外,反复的手术+放、化疗不仅严重影响患者的生活质量,也易引起肿瘤耐药。

免疫治疗是近年来临床研究关注的热点,特别是在美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)2010年通过Provenge自体细胞免疫疗法治疗转移性去势难治性前列腺癌以后,这是首个获批准的治疗性肿瘤疫苗。2011-03-26 FDA再次批准ipilimumab上市,用于治疗晚期的黑色素瘤^[4,5]。美国《科学》(Science)杂志将肿瘤免疫疗法作为2013年值得关注的六大科学领域之一。免疫治疗是以增

强肿瘤细胞免疫原性及机体对肿瘤抗原的识别和递呈能力,从而提高机体抗肿瘤免疫能力的疗法。该治疗方法帮助清除患者体内残存的肿瘤细胞,可作为预防肿瘤复发与转移的策略,也可在术前用于减瘤,或在每一疗程化疗的间歇期实施,帮助消除化疗耐药肿瘤细胞,提高生存期,改善患者的生存质量和预后,为结直肠癌的临床治疗开辟了新的有效途径。肿瘤的免疫治疗根据是否主动促进机体抗肿瘤免疫应答分为两种机制:主动免疫治疗和被动免疫治疗。

1 被动免疫治疗

被动免疫治疗不是刺激患者自身免疫系统主动对疾病发生反应,而是指通过给机体输注外源的免疫效应物质,如外源性抗体、致敏淋巴细胞或其产物来获得特异性的免疫能力,发挥治疗肿瘤的作用。其优点是效应快,一经输入,可立即获得免疫力;缺点是维持时间短。被动免疫治疗主要包括输注抗体、杀伤性细胞和细胞因子等。

1.1 抗体的导向治疗 主要是利用高度特异性的抗体作为载体,将具有细胞毒作用的杀伤因子集中运到肿瘤病灶,杀伤肿瘤细胞。常用杀伤因子有:放射性核素(¹³¹I)、抗肿瘤药物(氨甲蝶呤、阿霉素)、毒素(蓖麻毒素、白喉毒素、绿脓杆菌外毒素等)。其中放射性核素标记方便,易显像和定位定量检测,应用较多。

目前制备的单抗多是针对肿瘤相关抗原的,而不同个体或同一个体不同组织来源的某些类型肿瘤相关抗原存在质和量的差异。此外,由于多为鼠源单抗,应用于人体后会产生抗鼠源单抗的抗体,不仅影响其疗效发挥也可能发生超敏反应。基因工程抗体特异性较高、且穿透力强,在未来有可能发挥更大的作用。在结直肠癌中未见有效应用报道。

1.2 过继性细胞免疫治疗 肿瘤过继免疫疗法(adoptive cell transfer therapy, ACT)是将自身或异体的抗肿瘤效应细胞的前体细胞,在体外采用白介素-2(interleukin-2, IL-2)、抗CD3单抗,特异性多肽等激活剂进行诱导、活化和扩增,恢复患者自身T细胞溶解细胞的抗肿瘤活力,然后转输给肿瘤患者,使其在患者体内发挥抗肿瘤作用。这种策略是充分利用T细胞高度特异性靶向性的优点。常见的免疫效应细胞有:细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic lymphocyte,

■ 研究前沿

免疫治疗是近年来临床研究关注的热点。美国《科学》(Science)杂志将肿瘤免疫疗法作为2013年值得关注的六大科学领域之一。2010年后,我国一些单位已开始将免疫治疗应用于临床,但免疫疗法的方式较多,在应用过程中仍有一些亟待研究和解决的问题。

■ 相关报道

美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)2010年通过Provenge自体细胞免疫疗法治疗转移性去势难治性前列腺癌,这是首个获批准的治疗性肿瘤疫苗。2011-03-26 FDA再次批准ipilimumab上市,用于治疗晚期的黑色素瘤。免疫治疗已进入了一个崭新的时代。免疫治疗必将在结直肠癌综合治疗中发挥越来越大的作用,也必将带来生命科学领域的巨大飞跃,对提高患者生存质量具有实际意义。

CTL)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、巨噬细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine activated killer cells, LAK)和肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)等。LAK细胞不需抗原致敏且无主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)限制性。ACT疗法的淋巴细胞主要来源于自体肿瘤细胞,即TIL。TIL是从实体肿瘤组织中分离得到的,经体外IL-2培养后可获得比LAK细胞具有更强杀伤活性的细胞。CTL是TIL细胞的主要成分^[6]。这些细胞早在十年前就被认识到是肿瘤特异性细胞,但一直被肿瘤微环境所抑制^[7,8]。ACT疗法通过选择高反应性T细胞群并激活他们,克服了抑制T细胞活性的自身耐受机制^[9]。这种方法在转移性黑色素瘤中已经显示出早期的显著的成功^[8,10]。细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)是一种CD3⁺CD56⁺的淋巴细胞。对癌细胞具有一定的杀伤作用。近年来国内将CIK细胞治疗视作肿瘤过继细胞免疫治疗的首选方案,被中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会列为第三类医疗技术。国外早在1999年曾有临床实验显示CIK对于结直肠癌的治疗是一种安全、有前途的治疗方式^[11]。实际上除了中国外,国际上大多数国家都还没正式开展在结直肠癌临床上使用CIK进行治疗。其效果还有待大宗数据进一步证实。但是,ACT疗法也有一些缺点,包括高成本,潜在免疫记忆的缺乏。这是因为转输过程仅活化了效应细胞,活化的效应细胞只能在患者体内短暂存活。1-4 mo后常需要再扩增细胞。此外,从几个早期试验数据显示,ACT疗法也存在严重的不良事件的潜在风险。结直肠癌中的TILs数量少,最近的多数试验都集中在使用设计的T细胞。Parkhurst等^[12]在结肠癌进行了I期临床试验,采用改良的人类T细胞表达一种高亲和力癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)-特异性鼠TCR, 3例转移性结肠癌患者采用这些设计的T细胞进行治疗后血清CEA水平降低,观察到其中一个患者客观的临床反应。然而,所有的患者都发生了严重的短暂的结肠炎。因此,ACT疗法尚未能证明在结直肠癌患者治疗上的安全性和有效性,今后的研究需将有选择性地消灭癌细胞,保留正常组织不受影响。

1.3 细胞因子疗法 细胞因子是由免疫细胞及

其相关细胞产生的一类调节细胞功能的高活性、多功能的小分子蛋白质的总称,其抗肿瘤作用表现为直接干扰肿瘤细胞生长,通过激活机体免疫系统杀伤肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞转移。对胃肠道恶性肿瘤确有抑制或杀伤作用的细胞因子包括IL(IL-2、IL-4、IL-12等)、干扰素(interferon, IFN)(IFN- γ 、IFN- α 等)及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等。在胃肠道肿瘤的治疗中各种细胞因子与化疗联合,甚至与基因工程结合都已得到研究和应用。

1.4 基因疗法 多数情况下,基因治疗是通过病毒或非病毒介导的方法输送基因,包括引入外源性DNA导入宿主细胞。其原理是克隆某些可用于肿瘤治疗的目的基因,将目的基因在体外转染受体细胞,然后回输体内,或直接将目的基因体内注射,使其在体内表达。输送的基因可编码直接针对特定致癌蛋白的抗体。该领域目前的努力方向在于基因靶向传输,使基因仅在机体目标区域被激活。端粒酶是负责永生细胞的酶,对癌细胞特异,具有很好的潜能来瞄准靶细胞^[13]。目前发展的疫苗倾向于使机体免疫系统攻击表达端粒酶的癌细胞。常用的抗肿瘤基因治疗目的基因有:细胞因子基因、肿瘤抗原基因、MHC基因、协同刺激分子基因、肿瘤自杀基因、肿瘤抑癌基因等。肿瘤基因疗法正从实验进入临床阶段,目前还没有结直肠癌基因治疗的临床试验报道。

2 主动免疫治疗

主动免疫治疗是利用抗原刺激,使机体自身产生抗体的方法,可通过疾病病原体本身或通过免疫接种(使用已杀死的或弱化的疫苗或类毒素)产生。免疫力须经一定的潜伏期才会出现,但可长久甚至终生保持。研究关注的肿瘤疫苗(全肿瘤细胞疫苗、蛋白和多肽疫苗以及核酸疫苗等),是通过提取肿瘤抗原进行免疫接种,促进机体产生抗肿瘤特异性免疫应答。主动免疫治疗包括非特异性主动免疫治疗和特异性主动免疫治疗。

2.1 非特异性主动免疫治疗 非特异性主动免疫治疗是指应用一些免疫调节剂通过非特异性地增强机体的免疫功能,激活机体的抗肿瘤免疫应答,以达到治疗肿瘤的目的。在非特异性主动免疫治疗中,常用各种细菌菌苗,包括卡

介苗(bacillus calmette-guerin, BCG)、短小棒状杆菌菌苗等;另外还有免疫因子,如转移因子、免疫核糖核酸等。

2.2 特异性主动免疫治疗 特异性主动免疫治疗是指给机体输入具有抗原性的肿瘤疫苗,刺激机体产生自身的抗肿瘤免疫机制,以达到治疗肿瘤、预防肿瘤转移和复发的目的。肿瘤抗原疫苗主要分为细胞疫苗(肿瘤细胞或细胞裂解物、树突状细胞疫苗等)、分子疫苗(肿瘤抗原多肽、DNA疫苗等)、载体疫苗(编码肿瘤抗原的重组病毒载体等)、单抗疫苗、抗独特型抗体疫苗、基因修饰疫苗等。目前全肿瘤细胞疫苗、抗原多肽疫苗、树突状细胞疫苗及基因疫苗都已在实验室取得了一定的成功。

2.2.1 细胞疫苗: (1)全肿瘤细胞疫苗:是指将自身或异体同种肿瘤细胞,经过物理因素(照射、高温)、化学因素(酶解)以及生物因素(病毒感染、基因转移等)的处理,改变或消除其致瘤性,保留其免疫原性,常与佐剂(卡介苗等)联合应用,对肿瘤治疗有一定疗效。全肿瘤细胞疫苗是以肿瘤细胞为基础的早期细胞疫苗的一种形式。最早用作癌症疫苗来诱导细胞毒性抗肿瘤免疫反应。优点是疫苗的材料容易获得,不需要在治疗前进行肿瘤抗原鉴定并可以保证相关抗原被包含在疫苗中。然而迄今为止,证实其疗效有限。在结直肠癌,自体肿瘤细胞加卡介苗疫苗随机III期临床试验在412例II期和III期患者中进行,以确定手术切除加疫苗是否比单纯手术切除更有效,但研究显示,没有显著的生存或无病生存获益^[14]。使用全肿瘤疫苗的另一个问题是,在自体全肿瘤疫苗内只有一小部分的蛋白质是针对癌细胞特异的,大多数主要的抗原都是与正常细胞共享的,从而稀释了全肿瘤疫苗的抗原量,同时供给刺激自体免疫反应的抗原。此外,全肿瘤疫苗通常免疫原性差。因此,临床试验证明通过全肿瘤疫苗产生的免疫应答常常不足以使患者获益^[15]; (2)树突状细胞疫苗:树突状细胞(dendritic cell, DC)是目前发现的功能最强大的抗原提呈细胞,能激活静息T细胞,使其增殖,产生抗原特异性细胞毒性T淋巴细胞,从而发挥抗肿瘤免疫效应。DC疫苗主要可分为肿瘤抗原负载的DC疫苗和基因修饰的DC疫苗2大类。许多抗原致敏DC的临床试验已经完成不同类型肿瘤的试验,未发现明确的不良反应,最近的试验已初见成效^[16]。

美国FDA批准DC疫苗Sipuleucel-T,提示DC疫苗在结直肠癌也可有进一步的研究行为。肿瘤抗原负载的DC疫苗包括肿瘤抗原多肽、肿瘤抗原蛋白和肿瘤细胞裂解产物等,在临床研究中用于治疗结直肠癌^[17-20]。CEA是被多数结直肠癌表达的肿瘤相关抗原,有利用DC负载CEA肽疫苗^[21],或CEA表达载体的研究^[18],在这些I期临床试验中,大多数接种的结直肠癌患者证明了具有CEA特异性T细胞应答的诱导发生^[22]。但目前尚没有DC疫苗提高生存率的报道。本研究组正在进行DC负载PLAC1/CP1多肽疫苗的结直肠癌动物模型免疫治疗效果的研究工作^[23]。

2.2.2 分子疫苗: (1)肽疫苗:是由一个或多个短的或长的氨基酸序列作为肿瘤抗原,也能结合某些疫苗佐剂。肽疫苗具有易合成,安全性好,可操作性强,能有效地诱导T细胞反应等优点。肽疫苗是全蛋白或是从肿瘤特异性蛋白产生的蛋白质的片段。肽疫苗通过使用由肿瘤细胞表达的抗原而具有更特异的抗肿瘤反应的潜力。在结直肠癌,多个肿瘤相关抗原已被鉴定应用于疫苗并获得了不同程度的成功。通常所用的肽是MHC I类限制性,是可由CD8⁺细胞毒性T细胞识别的MHC。例如,在一个II期临床试验,β-hCG肽疫苗在77例结直肠癌患者中诱导56例患者产生抗血β-hCG抗体^[24]。重要的是,抗β-hCG抗体诱导与较长的总体存活相关。然而,大多数的试验都未能证明此相关性。由于下调某些抗原和MHC I类分子,肽疫苗有其限制性,包括有缺陷的CD8⁺ CTL^[25],晚期癌症患者受损的DC功能^[26],和抑制性肿瘤微环境,其中有免疫抑制细胞如调节性T细胞和活化的巨噬细胞存在^[27]。已有的肽疫苗功效较低,目前试图提高应对肽疫苗反应的策略都集中在增加对肽疫苗反应的T细胞数目方面。其中一个策略是使用较大的肽以增加肽表位的数目,可以提高对给定的抗原作出反应的T细胞数量。在I/II期试验中,10例结直肠癌患者接种两次一组由10个重叠的P53合成的长肽(synthetic long peptide, P53-SLP)^[28]。P53特异性CD4⁺和CD8⁺ T细胞应答中10例患者观察到9例有反应,6例测试患者保持P53的特异性T细胞反应至少6 mo。新试验的尝试也集中在提供更有效的辅助剂方面,如细胞因子。随访P53-特异性疫苗联合α干扰素的I/II期试验中发现

■创新盘点

尽管免疫治疗是近年研究的热点,但免疫治疗包括的方法、方式较多,名词概念较多。本文对免疫治疗不同类型的概念及其作用分别论述,同时指出每种疗法的优点和不足,特别关注了他们在结直肠癌中的应用情况。此外,与其他免疫治疗综述不同,本文还倾力介绍了与免疫治疗密切相关的炎症性病变和调节性T细胞的作用以及放疗与免疫治疗的关系。提示读者,仅仅了解免疫治疗是不够的,还要关注影响免疫治疗的相关问题。

应用要点

本文便于读者了解免疫治疗的概念, 分类及在结直肠癌中的研究应用状况。对于在结直肠癌中选择应用不同方式的免疫治疗具有指导意义。文中对影响免疫治疗的相关问题做了说明和分析, 帮助读者更好的找到运用免疫治疗的最佳途径。对于提高治疗效果, 提高结直肠癌患者生存质量具有实际意义。

结直肠癌患者血液循环中有提高的 γ -干扰素产生的细胞数量^[29]。可利用的肿瘤特异性抗原少也限制了结直肠癌的肽疫苗的应用。已知的大多数肿瘤睾丸(cancer-testis, CT)抗原在结直肠癌肿瘤组织中表达较低^[30], 在结直肠癌患者临床试验中涉及的抗原, 如MUC1、CEA、上皮细胞黏附分子等, 虽然诱导的免疫应答与临床预后指标相关, 但是总体的客观临床反应率不到1%^[31]。并且, 由于这些基因在正常组织中也有相当程度的表达, 其安全性还有待验证。因此, 鉴定出在大肠癌中高表达的肿瘤抗原, 是进行免疫治疗的关键。本研究组已于2008年在国际上首次鉴定和报告了新的结直肠癌肿瘤特异性抗原PLAC1/CP1^[32], 前期体外研究证明该抗原可诱导大癌患者外周血特异性免疫应答反应, 杀伤结直肠癌肿瘤细胞, 与结直肠癌患者生存率的提高相关, 是结直肠癌较理想的免疫治疗靶基因, 已经鉴定了四段PLAC1/CP1 HLA-A*0201限制性CD8⁺ T淋巴细胞多肽表位, 解决了单一多肽靶点进行免疫治疗效果不佳的问题, 进一步的动物研究实验正在进行中; (2)DNA疫苗: 是指人工克隆一段编码肿瘤特异性抗原的DNA, 并通过质粒等方式注入机体, 使其在体内细胞中有效表达蛋白而成为肿瘤特异性抗原。这种抗原模仿了病毒蛋白等内源性抗原的递呈方式, 质粒载体没有免疫原性, 可以反复使用。具有安全、易生产和储存, 可诱导机体产生体液和细胞免疫的优点。DNA疫苗也有不足之处, 即较低的转染效率和较弱的免疫原性。仅有很少的结直肠癌临床I期试验研究, 没有监测到客观的临床获益情况^[33]。

2.2.3 病毒载体疫苗: 以病毒为载体与其他肿瘤抗原或多肽组成的重组病毒疫苗(如重组痘苗病毒)正在研制和I期临床试验中。病毒载体疫苗是一种增强免疫激活更有前途的方法, 是在病毒载体内用疫苗结合肿瘤抗原加共刺激分子, 常用的有扁豆病毒和腺病毒。一组研究发表了II期临床试验治疗转移性结直肠癌, 检测了联合疫苗和化疗的有效性, 使用表达CEA的非复制金丝雀痘病毒(canary-pox virus, ALVAC)和T细胞共刺激分子B7.1(ALVAC-CEA/B7.1)。在50%接受化疗和加强疫苗的患者中观察到抗CEA特异性T细胞应答, 观察到有40%的患者呈现客观的临床反应^[34,35], 目前的试验正在进行中, 试图通过用破伤风类毒素

传递该病毒来进一步增强反应, 未来的II期和III期临床研究将进一步鉴定对于结直肠癌治疗的有效性。

2.2.4 单克隆与多克隆抗体治疗: 单克隆抗体简称单抗(mAb), 指由一个识别单一抗原表位的B细胞克隆所分泌的特异性抗体, 与抗原高亲和力、高特异性的相互作用可抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、改变免疫系统功能等。事实上, 早期单靶点的靶向药物在应用一段时间后, 肿瘤细胞通过突变等途径极易出现耐药, 这使得多靶点多克隆抗体药物的研制在近年成为热点。最近的研究显示, KRAS野生型结直肠癌患者从抗EGFR、Cetuximab和Panitumumab免疫治疗中有所获益^[36]。

3 炎症对结直肠癌免疫治疗的影响

一些仔细的病理医生在进行诊断工作时, 于HE切片中会观察到结直肠癌组织周边常常伴有炎症细胞的浸润, 但多数医生对于炎症反应的意义却未加关注。据研究, 炎症在肿瘤发生、发展、进展和转移的各个阶段都发挥着主导作用^[37]。肿瘤相关的炎症会引起免疫功能下降和使肿瘤免疫监视和免疫治疗失效^[38]。了解炎症的免疫调节机制并平衡之有利于提高肿瘤免疫。成功的免疫效应取决于先天的和获得性免疫的平衡。除了能提供一种效应反应外, 同源的获得性免疫细胞也介导组织特异性的趋化因子。该趋化因子可促进募集先天的免疫细胞到达癌症地点或其他伴有病理性损害的病变部位, 控制并产生其效应反应。这种潜在的信号机制的鉴定解释了先天性细胞和不同的静息细胞群, 感受器, 调节性T细胞以及B细胞之间的串扰, 有助于破译新的免疫调节网络, 将揭示新的适用于癌症治疗和预防的干预靶点^[39-41]。

4 调节性T细胞与肿瘤免疫

一直以来, 很多研究证明, 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)抑制机体免疫系统的抗肿瘤能力。Maeda等^[42]的研究显示, 奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙(FOLFOX)和伊立替康加5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙(FOLFIRI)通过抑制Treg可增强抗肿瘤免疫。但近年一些研究^[43-45]包括在结直肠癌中的研究发现, 接受系统的化疗之前的结肠癌患者具有较高的肿瘤浸润Treg, 其整

体生存率、无进展生存率以及治疗相关的生存率均有意义的高于那些具有较少Foxp3⁺Treg浸润的患者。对这种矛盾研究结果的解释是, Treg有两种: nTreg和iTreg。两者具有不同的生物学特性。iTreg具有强大的免疫抑制功能, 抑制抗肿瘤免疫, 促进肿瘤的发生发展; 而nTreg的功能主要是维持外周免疫耐受, 抑制肿瘤相关的炎症反应。因此, iTreg是肿瘤免疫调控中发挥关键作用的免疫抑制细胞, 选择性去除iTreg是肿瘤免疫治疗的方向。幸运的是, 他们具有明显的表型和功能特征^[46,47]。本研究组正在进行Treg在结直肠癌抗PLA1/CP1肿瘤免疫应答中的作用研究。

5 免疫治疗与化疗、放疗

化疗剂具有免疫调节活性, 可增强肿瘤细胞疫苗的效力, 有利于过继性回输的肿瘤特异性T细胞的活性。单克隆抗体和化疗或肽疫苗之间的协同作用是基于诱导内源性细胞和体液免疫应答^[48]。化疗对肿瘤或宿主环境的直接影响, 如诱导肿瘤细胞死亡, 消除调节性T细胞, 和/或增强由CTL裂解的肿瘤细胞的敏感性, 解释了化疗可能增强免疫治疗的原因。另一方面, 免疫治疗可以直接调节肿瘤对化疗的敏感性。抗肿瘤单克隆抗体能提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性, 化疗后进行免疫治疗的患者比单纯化疗的患者已经收到较高的临床缓解率。从本质上说, 主动的特异性免疫治疗或被动的单克隆抗体或淋巴细胞免疫治疗与化疗联合应用对于癌症患者的治疗具有更大的潜力, 这需要在更大的控制和随机III期临床试验中确认^[49]。放疗可增效免疫治疗, 增强或拓宽肿瘤免疫反应。因为放疗诱导的肿瘤细胞可变表位, 使其对免疫介导的杀伤更为敏感^[50]。尽管确定的结论尚未得出, 但在结直肠癌, 放疗联合病毒的治疗研究中显示, 患者对免疫治疗具有敏感性^[51]。但也有学者认为, 免疫治疗应该在疾病的早期应用, 在患者的免疫系统遭到放疗、化疗和手术治疗干扰或破坏之前应用为宜。有研究显示, 特异性主动免疫治疗对晚期术后结直肠癌患者无明显疗效。本文认为, 免疫系统本身就存在个体差异。一般来讲, 具有较弱的免疫系统的机体更易患肿瘤, 但在有些病例中发现, 具有正常免疫系统的机体也患了癌症, 因为他们的免疫系统没有把癌细胞作为一种外源性物

质来识别, 或者这些癌细胞没有表达出他们不同于正常细胞的抗原。也有的时候, 免疫系统的确监测到了癌细胞的存在, 但由于免疫反应不够强而无法诱导这些细胞发生凋亡。癌细胞本身也可以释放免疫抑制物质来抑制免疫监视。作为放疗的结果, 肿瘤细胞可以发生突变, 那么, 针对肿瘤细胞表面的靶点抗原的治疗方案也应随之改变, 否则治疗可能是无效的。因此, 未来的癌症治疗要求综合的免疫学方法来预示免疫信号网络的详情, 设计出直接适用的新颖的抗癌策略。在结直肠癌中进行放疗结合免疫治疗的尝试是今后研究的方向。

6 结论

结直肠癌的发病率与死亡率正在逐年上升, 免疫治疗显示了一定的治疗效果, 有效地改善了结直肠癌的预后。但是目前取得突破性进展的肿瘤疫苗不多, 如何深入实现免疫治疗的个体化应用研究, 如何降低免疫抑制、改善免疫治疗联合方案, 筛选特异性强的肿瘤抗原作为靶点, 以及免疫治疗疗效的预测评估等这些问题仍然亟待解决。随着基础机制研究的不断深入以及临床试验的不断总结, 免疫治疗必将在结直肠癌综合治疗中发挥越来越大的作用, 必将带来生命科学领域的巨大飞跃, 对提高患者生存质量具有实际意义。

7 参考文献

- 1 Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, Ferlay J, Mathers C, Forman D, Bray F. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions. *Lancet* 2012; 380: 1840-1850 [PMID: 23079588 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60919-2]
- 2 Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure. *Oncology* 2010; 78: 237-248 [PMID: 20523084 DOI: 10.1159/000315730]
- 3 Sharif S, O'Connell MJ, Yothers G, Lopa S, Wolmark N. FOLFOX and FLOX regimens for the adjuvant treatment of resected stage II and III colon cancer. *Cancer Invest* 2008; 26: 956-963 [PMID: 18798075 DOI: 10.1080/07357900802132550]
- 4 Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. Immunomodulatory therapy for melanoma: ipilimumab and beyond. *Clin Dermatol* 2013; 31: 191-199 [PMID: 23438382 DOI: 10.1016/j.clindermatol]
- 5 DeFrancesco L. Landmark approval for Dendreon's cancer vaccine. *Nat Biotechnol* 2010; 28: 531-532 [PMID: 20531312 DOI: 10.1038/nbt0610-531]
- 6 Kalos M, June CH. Adoptive T cell transfer for

同行评价

免疫治疗作为结直肠癌继手术、化疗和放疗之后的第4种治疗的选择, 是目前重要的研究方向之一。文章综述了该领域的最新研究进展, 具有一定的指导意义。

- cancer immunotherapy in the era of synthetic biology. *Immunity* 2013; 39: 49-60 [PMID: 23890063 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.002]
- 7 Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell* 2012; 21: 309-322 [PMID: 22439926 DOI: 10.1016/j.ccr.2012.02.022]
- 8 Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Sherry R, Restifo NP, Hubicki AM, Robinson MR, Raffeld M, Duray P, Seipp CA, Rogers-Freezer L, Morton KE, Mavroukakis SA, White DE, Rosenberg SA. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002; 298: 850-854 [PMID: 12242449]
- 9 Restifo NP, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 269-281 [PMID: 22437939 DOI: 10.1038/nri3191]
- 10 Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, Kammula US, Hughes MS, Phan GQ, Citrin DE, Restifo NP, Robbins PF, Wunderlich JR, Morton KE, Laurencot CM, Steinberg SM, White DE, Dudley ME. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 4550-4557 [PMID: 21498393 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116]
- 11 Schmidt-Wolf IG, Finke DA, Trojaneck B, Denkena A, Lefterova P, Schwella N, Heuft HG, Prange G, Korte M, Takeya M, Dorbic T, Neubauer A, Wittig B, Huhn D. Phase I clinical study applying autologous immunological effector cells transfected with the interleukin-2 gene in patients with metastatic renal cancer, colorectal cancer and lymphoma. *Br J Cancer* 1999; 81: 1009-1016 [PMID: 10576658]
- 12 Parkhurst MR, Yang JC, Langan RC, Dudley ME, Nathan DA, Feldman SA, Davis JL, Morgan RA, Merino MJ, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, Phan GQ, Lim RM, Wank SA, Restifo NP, Robbins PF, Laurencot CM, Rosenberg SA. T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. *Mol Ther* 2011; 19: 620-626 [PMID: 21157437 DOI: 10.1038/mt.2010.272]
- 13 Mishra J, Drummond J, Quazi SH, Karanki SS, Shaw JJ, Chen B, Kumar N. Prospective of colon cancer treatments and scope for combinatorial approach to enhanced cancer cell apoptosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 86: 232-250 [PMID: 23098684 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.09.014]
- 14 Harris JE, Ryan L, Hoover HC, Stuart RK, Oken MM, Benson AB, Mansour E, Haller DG, Manola J, Hanna MG. Adjuvant active specific immunotherapy for stage II and III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: Eastern Cooperative Oncology Group Study E5283. *J Clin Oncol* 2000; 18: 148-157 [PMID: 10623705]
- 15 Klebanoff CA, Acquavella N, Yu Z, Restifo NP. Therapeutic cancer vaccines: are we there yet? *Immunol Rev* 2011; 239: 27-44 [PMID: 21198663 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00979.x]
- 16 Rosenblatt J, Avivi I, Vasir B, Uhl L, Munshi NC, Katz T, Dey BR, Somaiya P, Mills H, Campigotto F, Weller E, Joyce R, Levine JD, Tzachanis D, Richardson P, Laubach J, Raju N, Boussiotis V, Yuan YE, Bisharat L, Held V, Rowe J, Anderson K, Kufe D, Avigan D. Vaccination with dendritic cell/tumor fusions following autologous stem cell transplant induces immunologic and clinical responses in multiple myeloma patients. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 3640-3648 [PMID: 23685836 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0282]
- 17 Lesterhuis WJ, de Vries IJ, Aarntzen EA, de Boer A, Scharenborg NM, van de Rakt M, van Spronsen DJ, Preijers FW, Figdor CG, Adema GJ, Punt CJ. A pilot study on the immunogenicity of dendritic cell vaccination during adjuvant oxaliplatin/capecitabine chemotherapy in colon cancer patients. *Br J Cancer* 2010; 103: 1415-1421 [PMID: 20924373 DOI: 10.1038/sj.bjc.6605935]
- 18 Morse MA, Niedzwiecki D, Marshall JL, Garrett C, Chang DZ, Aklilu M, Crocenzi TS, Cole DJ, Dessureault S, Hobeika AC, Osada T, Onaitis M, Clary BM, Hsu D, Devi GR, Bulusa A, Annechiarico RP, Chadaram V, Clay TM, Lysterly HK. A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 2013; 258: 879-886 [PMID: 23657083 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318292919e]
- 19 Barth RJ, Fisher DA, Wallace PK, Channon JY, Noelle RJ, Gui J, Ernstoff MS. A randomized trial of ex vivo CD40L activation of a dendritic cell vaccine in colorectal cancer patients: tumor-specific immune responses are associated with improved survival. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 5548-5556 [PMID: 20884622 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2138]
- 20 Burgdorf SK, Fischer A, Myschetzky PS, Munksgaard SB, Zocca MB, Claesson MH, Rosenberg J. Clinical responses in patients with advanced colorectal cancer to a dendritic cell based vaccine. *Oncol Rep* 2008; 20: 1305-1311 [PMID: 19020707]
- 21 Lesterhuis WJ, de Vries IJ, Schuurhuis DH, Boullart AC, Jacobs JF, de Boer AJ, Scharenborg NM, Brouwer HM, van de Rakt MW, Figdor CG, Ruers TJ, Adema GJ, Punt CJ. Vaccination of colorectal cancer patients with CEA-loaded dendritic cells: antigen-specific T cell responses in DTH skin tests. *Ann Oncol* 2006; 17: 974-980 [PMID: 16600979]
- 22 Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411-422 [PMID: 20818862 DOI: 10.1056/NEJMoa1001294]
- 23 Liu F, Zhang H, Shen D, Wang S, Ye Y, Chen H, Pang X, Song Q, He P. Identification of two new HLA-A*0201-restricted cytotoxic T lymphocyte epitopes from colorectal carcinoma-associated antigen PLAC1/CP1. *J Gastroenterol* 2014; 49: 419-426 [PMID: 23604623 DOI: 10.1007/s00535-013-0811-4]
- 24 Moulton HM, Yoshihara PH, Mason DH, Iversen PL, Triozzi PL. Active specific immunotherapy with a beta-human chorionic gonadotropin

- peptide vaccine in patients with metastatic colorectal cancer: antibody response is associated with improved survival. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2044-2051 [PMID: 12114402]
- 25 Buhman JD, Slansky JE. Improving T cell responses to modified peptides in tumor vaccines. *Immunol Res* 2013; 55: 34-47 [PMID: 22936035 DOI: 10.1007/s12026-012-8348-9]
 - 26 Gajewski TF, Schreiber H, Fu YX. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol* 2013; 14: 1014-1022 [PMID: 24048123 DOI: 10.1038/ni.2703]
 - 27 Shiao SL, Ganesan AP, Rugo HS, Coussens LM. Immune microenvironments in solid tumors: new targets for therapy. *Genes Dev* 2011; 25: 2559-2572 [PMID: 22190457]
 - 28 Speetjens FM, Kuppen PJ, Welters MJ, Essahsah F, Voet van den Brink AM, Lantrua MG, Valentijn AR, Oostendorp J, Fathery LM, Nijman HW, Drijfhout JW, van de Velde CJ, Melief CJ, van der Burg SH. Induction of p53-specific immunity by a p53 synthetic long peptide vaccine in patients treated for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 1086-1095 [PMID: 19188184 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2227]
 - 29 Zeestraten EC, Speetjens FM, Welters MJ, Saadatmand S, Stynenbosch LF, Jongen R, Kapiteijn E, Gelderblom H, Nijman HW, Valentijn AR, Oostendorp J, Fathery LM, Drijfhout JW, van de Velde CJ, Kuppen PJ, van der Burg SH, Melief CJ. Addition of interferon- α to the p53-SLP ® vaccine results in increased production of interferon- γ in vaccinated colorectal cancer patients: a phase I/II clinical trial. *Int J Cancer* 2013; 132: 1581-1591 [PMID: 22948952 DOI: 10.1002/ijc.27819]
 - 30 Scanlan MJ, Simpson AJ, Old LJ. The cancer/testis genes: review, standardization, and commentary. *Cancer Immunol* 2004; 4: 1 [PMID: 14738373]
 - 31 Nagorsen D, Thiel E. Clinical and immunologic responses to active specific cancer vaccines in human colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3064-3069 [PMID: 16707603]
 - 32 Liu FF, Dong XY, Pang XW, Xing Q, Wang HC, Zhang HG, Li Y, Yin YH, Fant M, Ye YJ, Shen DH, Zhang Y, Wang S, Chen WF. The specific immune response to tumor antigen CP1 and its correlation with improved survival in colon cancer patients. *Gastroenterology* 2008; 134: 998-1006 [PMID: 18395081 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.029]
 - 33 Conry RM, Curiel DT, Strong TV, Moore SE, Allen KO, Barlow DL, Shaw DR, LoBuglio AF. Safety and immunogenicity of a DNA vaccine encoding carcinoembryonic antigen and hepatitis B surface antigen in colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2782-2787 [PMID: 12231517]
 - 34 Kaufman HL, Lenz HJ, Marshall J, Singh D, Garrett C, Cripps C, Moore M, von Mehren M, Dalfen R, Heim WJ, Conry RM, Urba WJ, Benson AB, Yu M, Caterini J, Kim-Schulze S, Debenedette M, Salha D, Vogel T, Elias I, Berinstein NL. Combination chemotherapy and ALVAC-CEA/B7.1 vaccine in patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4843-4849 [PMID: 18676757 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0276]
 - 35 Hörig H, Lee DS, Konkright W, Divito J, Hasson H, LaMare M, Rivera A, Park D, Tine J, Guito K, Tsang KW, Schlom J, Kaufman HL. Phase I clinical trial of a recombinant canarypoxvirus (ALVAC) vaccine expressing human carcinoembryonic antigen and the B7.1 co-stimulatory molecule. *Cancer Immunol Immunother* 2000; 49: 504-514 [PMID: 11092617]
 - 36 Jiang Z, Li C, Li F, Wang X. EGFR gene copy number as a prognostic marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab or panitumumab: a systematic review and meta analysis. *PLoS One* 2013; 8: e56205 [PMID: 23441167 DOI: 10.1371/journal.pone.0056205]
 - 37 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]
 - 38 Soudja SM, Wehbe M, Mas A, Chasson L, de Tenbossche CP, Huijbers I, Van den Eynde B, Schmitt-Verhulst AM. Tumor-initiated inflammation overrides protective adaptive immunity in an induced melanoma model in mice. *Cancer Res* 2010; 70: 3515-3525 [PMID: 20406967 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4354]
 - 39 Shanker A, Marincola FM. Cooperativity of adaptive and innate immunity: implications for cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 1061-1074 [PMID: 21656157 DOI: 10.1007/s00262-011-1053-z]
 - 40 Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka K. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 767-811 [PMID: 10837075]
 - 41 Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A, Obeid M, Ortiz C, Criollo A, Mignot G, Maiuri MC, Ullrich E, Saulnier P, Yang H, Amigorena S, Ryffel B, Barrat FJ, Saftig P, Levi F, Lidereau R, Nogues C, Mira JP, Chompret A, Joulin V, Clavel-Chapelon F, Bourhis J, André F, Delaloge S, Tursz T, Kroemer G, Zitvogel L. Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Nat Med* 2007; 13: 1050-1059 [PMID: 17704786]
 - 42 Maeda K, Hazama S, Tokuno K, Kan S, Maeda Y, Watanabe Y, Kamei R, Shindo Y, Maeda N, Yoshimura K, Yoshino S, Oka M. Impact of chemotherapy for colorectal cancer on regulatory T-cells and tumor immunity. *Anticancer Res* 2011; 31: 4569-4574 [PMID: 22199332]
 - 43 Vlad C, Kubelac P, Fetica B, Vlad D, Irimie A, Achimas-Cadariu P. The prognostic value of FOXP3+ T regulatory cells in colorectal cancer. *J BUON* 2015; 20: 114-119 [PMID: 25778305]
 - 44 Nakagawa K, Tanaka K, Homma Y, Nojiri K, Kumamoto T, Takeda K, Endo I. Low infiltration of peritumoral regulatory T cells predicts worse outcome following resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 180-186 [PMID: 25120248 DOI: 10.1245/s10434-014-3974-1]
 - 45 Ladoire S, Martin F, Ghiringhelli F. Prognostic role of FOXP3+ regulatory T cells infiltrating human carcinomas: the paradox of colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2011; 60: 909-918 [PMID: 21644034 DOI: 10.1007/s00262-011-1046-y]
 - 46 Bergmann C, Strauss L, Wang Y, Szczepanski MJ, Lang S, Johnson JT, Whiteside TL. T regulatory type 1 cells in squamous cell carcinoma of the head and neck: mechanisms of suppression

- and expansion in advanced disease. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3706-3715 [PMID: 18559587 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5126]
- 47 Lan Q, Fan H, Quesniaux V, Ryffel B, Liu Z, Zheng SG. Induced Foxp3(+) regulatory T cells: a potential new weapon to treat autoimmune and inflammatory diseases? *J Mol Cell Biol* 2012; 4: 22-28 [PMID: 22107826 DOI: 10.1093/jmcb/mjr039]
- 48 Baxevas CN, Perez SA, Papamichail M. Combinatorial treatments including vaccines, chemotherapy and monoclonal antibodies for cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 317-324 [PMID: 18704409 DOI: 10.1007/s00262-008-0576-4]
- 49 Zhang T, Herlyn D. Combination of active specific immunotherapy or adoptive antibody or lymphocyte immunotherapy with chemotherapy in the treatment of cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 475-492 [PMID: 18925393 DOI: 10.1007/s00262-008-0598-y]
- 50 Ferrara TA, Hodge JW, Gulley JL. Combining radiation and immunotherapy for synergistic antitumor therapy. *Curr Opin Mol Ther* 2009; 11: 37-42 [PMID: 19169958]
- 51 Kiewe P, Wojtke S, Thiel E, Nagorsen D. Antiviral cellular immunity in colorectal cancer patients. *Hum Immunol* 2009; 70: 85-88 [PMID: 19133306 DOI: 10.1016/j.humimm.2008.12.004]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 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 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内29个省、市、自治区、特别行政区和美国的506位胃肠病学和肝病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人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。