

减毒沙门氏菌在消化系统肿瘤中的研究进展

朱晓舟, 孔桂美, 万丹, 孙国壮, 焦红梅, 阴银燕, 李国才

背景资料

目前常用的肿瘤治疗方法主要是手术治疗, 放疗与化疗, 但是并不是所有的患者都处于手术治疗的适应证里, 同时放疗、化疗, 靶向性与特异性较差, 并会引起一系列的不良反应。因此肿瘤的靶向治疗作为一种新的抗肿瘤治疗策略越来越受到重视。

朱晓舟, 孔桂美, 万丹, 孙国壮, 焦红梅, 阴银燕, 李国才, 扬州大学医学院 江苏省扬州市 225001

朱晓舟, 孔桂美, 江苏省中西医结合老年病防治重点实验室 江苏省扬州市 225001

朱晓舟, 在读硕士, 主要从事消化系统肿瘤方面的研究工作。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81272537; 扬州大学科技创新培育基金资助项目, No. 2016CXJ094。

作者贡献分布: 此课题由朱晓舟与孔桂美设计; 研究过程由朱晓舟、万丹及孙国壮操作完成; 研究所用新试剂与分析工具由孔桂美与焦红梅提供; 数据分析由阴银燕与李国才完成; 本论文写作由朱晓舟完成。

通讯作者: 孔桂美, 副教授, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学医学院. gmkong@yzu.edu.cn

收稿日期: 2017-01-23

修回日期: 2017-04-18

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-06-08

Role of attenuated Salmonella in treatment of digestive system cancers

Xiao-Zhou Zhu, Gui-Mei Kong, Dan Wan, Guo-Zhuang Sun, Hong-Mei Jiao, Yin-Yan Yin, Guo-Cai Li

Xiao-Zhou Zhu, Gui-Mei Kong, Dan Wan, Guo-Zhuang Sun, Hong-Mei Jiao, Yin-Yan Yin, Guo-Cai Li, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Xiao-Zhou Zhu, Gui-Mei Kong, Key Laboratory of Combined Traditional Chinese and Western Medicine for Control of Geriatrics in Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81272537; Yangzhou University Science and Technology Innovation and Cultivation Fund, No. 2016CXJ094.

Correspondence to: Gui-Mei Kong, Associate Professor,

Medical College of Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. gmkong@yzu.edu.cn

Received: 2017-01-23

Revised: 2017-04-18

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-06-08

Abstract

Digestive system cancers are the most common malignant tumours. With the accelerated pace of modern life, the incidence of digestive system cancers is getting higher and the age of diagnosis tends to become younger. Attenuated Salmonella has anti-tumor characteristics, and it can also serve as a vector for gene therapy for tumors. In this paper, we will discuss the role of attenuated Salmonella in the treatment of liver cancer, gastric cancer, and colorectal cancer.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Attenuated Salmonella; Digestive system cancers; Targeted therapy; Treatment carrier

Zhu XZ, Kong GM, Wan D, Sun GZ, Jiao HM, Yin YY, Li GC. Role of attenuated Salmonella in treatment of digestive system cancers. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(16): 1480-1485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1480.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1480>

摘要

消化系统肿瘤在我国是最常见的恶性肿瘤, 随着现代生活节奏的加快, 消化系统肿瘤的发病率有增高趋势, 年轻化的趋势也愈加明显。

同行评议者

贾国祿, 副教授, 副主任医师, 温州医科大学附属第一医院消化内科; 曲兴龙, 副主任医师, 复旦大学附属肿瘤医院闵行分院(上海闵行区肿瘤医院)肿瘤外科

减毒沙门氏菌作为一个胞内寄生菌, 本省具有抗肿瘤特性, 同时可以作为肿瘤基因治疗的载体进行抗肿瘤治疗. 本文就减毒沙门氏菌及作为治疗载体在肝癌、胃癌、大肠癌的体内外应用进展进行综述.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 减毒沙门氏菌; 消化系肿瘤; 靶向; 治疗载体

核心提要: 减毒沙门氏菌可选择性地聚集在实体瘤中, 对肿瘤有直接的溶瘤作用, 亦可携带外源基因、细胞因子、外源效应蛋白等治疗肿瘤.

朱晓舟, 孔桂美, 万丹, 孙国壮, 焦红梅, 阴银燕, 李国才. 减毒沙门氏菌在消化系肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1480-1485 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1480.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i16.1480>

0 引言

消化系肿瘤是一类常见的恶性肿瘤, 随着人们饮食结构的变化, 其发病率正逐年增高并呈年轻化趋势^[1]. 在我国城市地区恶性肿瘤发病率与死亡率中居于第2位, 在农村地区位于第1位, 且无论城市还是农村, 男性比例都高于女性^[2]. 目前常用的肿瘤治疗方法主要是手术治疗、放疗与化疗, 但是并不是所有的患者都处于手术治疗的适应证里, 同时放疗、化疗靶向性与特异性较差, 并会引起一系列的不良反应. 因此肿瘤的靶向治疗作为一种新的抗肿瘤治疗策略越来越得到重视, 其中靶向性细菌具有高度的肿瘤靶向性, 在肿瘤组织内高效地复制和有效抑制肿瘤生长的特性, 成为现在的研究热点^[3].

1 减毒沙门氏菌的特性及应用

1.1 减毒沙门氏菌的特性 减毒沙门氏菌能选择性地聚集在实体瘤中, 这是由于肿瘤内会形成低氧坏死区, 而沙门氏菌作为兼性厌氧菌会优先在此处聚集^[4]. Kcoih等^[5]也指出, 减毒的沙门氏菌在肿瘤等疾病治疗方面是最有应用前景的细菌载体. 因此, 利用多种基因工程技术对沙门氏菌的染色体基因组进行改造, 可以实现毒力减弱而得到减毒的菌株, 在降低对宿主致病力的同时, 依旧让其保有高度的免疫原

性, 从而确保了临床应用的安全性^[6]. 周易明^[7]将40只C57BL/6J纯系小鼠(6-8周龄)随机分为2组, 每组20只, 分别接受 10^7 cfu/mL的野生型沙门氏菌和减毒沙门氏菌VNP20009为静脉注射0.2 mL. 4 d后接受野生型沙门氏菌注射的小鼠组均死亡, 而接受VNP20009注射的小鼠组在注射后10 d依旧存活, 说明VNP20009低毒性, 可以安全地用于荷瘤模型鼠的治疗. 国外也有类似的报道, Cunningham等^[8]在2000年报道VNP20009(高峰浓度 10^4 cfu/mL)在未接受抗生素治疗的正常小鼠血循环中24 h内完全被清除. 这也反应了VNP20009减毒沙门氏菌的安全性是有保障的.

1.2 减毒沙门氏菌的应用

1.2.1 减毒沙门氏菌直接抗肿瘤治疗: 研究^[6]表明, 减毒沙门氏菌有较好的靶向定植性, 对肿瘤有直接的溶瘤作用. 利用减毒沙门氏菌定向选择性地肿瘤组织内复制、增殖, 可有效抑制多重肿瘤细胞的生长, 延长动物存活时间^[9].

1.2.2 减毒沙门氏菌作为肿瘤基因治疗载体: 减毒沙门氏菌可携带外源基因、细胞因子、外源效应蛋白等治疗肿瘤. 外源基因表达, 诱导机体MHC-I分子介导的抗原特异性CD4⁺和CD8⁺T细胞肿瘤保护性免疫反应CTL和抗原提呈树突状细胞被激活, 各自活化标志物CD2、CD25、CD28、CD48和CD80有决定性的增加^[10]. 细胞因子可通过直接杀伤肿瘤细胞而起到抗肿瘤作用. 外源效应蛋白能经过减毒沙门氏菌有效地传递并且表达出治疗性蛋白.

2 减毒沙门氏菌抗消化系肿瘤的机制研究

2.1 消化系肿瘤的动物模型建立 肿瘤的产生与很多因素有关, 目前对于肿瘤的研究, 已经从基础研究过度到了体内研究, 因此, 有效地建立动物模型是研究进展的重要基础, 是我们在肿瘤学方面研究的重要工具之一. 虽然在生物学特性上动物与人类的肿瘤有着很明显的差异, 但是通过运用免疫缺陷动物, 可以有效地建立人类的肿瘤移植模型, 可以更好地研究人类肿瘤的生物学行为. 在已有的动物肿瘤模型建立中, 大多数针对肝癌、胃癌的体内实验的模型均采用肿瘤细胞悬液皮下种植^[11], 由于个体差异, 需要种植的肿瘤细胞数量会变化, 导致模型建立中出现肿瘤转移等缺陷, 有报道^[12]人胃癌免疫缺陷小鼠原位模型是最接近人类

■ 相关报道

Kcoih等指出, 减毒的沙门氏菌在肿瘤等疾病治疗方面是最有应用前景的细菌载体.

■ 创新盘点

靶向性细菌具有高度的肿瘤靶向性, 在肿瘤组织内高效地复制和有效抑制肿瘤生长的特性, 成为了现在研究热点。

胃癌的实验动物模型, 并且具有造模时间短, 成功率高等优点; 陈惠等^[13]报道通过利用脂质体将荧光素酶表达载体转染到人肝癌细胞中, 再通过活体成像系统检测肿瘤的生长和转移情况, 可以更加可靠、直观地得出所构建的原位移植瘤模型, 为肿瘤生长转移机制的研究和抗肿瘤药物的研发提供了可靠的方法和工具。良好的动物模型不仅可以很好地表现肿瘤的生物遗传因素, 还可以为肿瘤的治疗策略发展提供基础。

2.2 减毒沙门氏菌治疗肝癌的机制研究 我国的肝癌发病率约占全球的55%, 位居世界第1, 在我国恶性肿瘤死亡率中位居第2^[14], 近年来减毒沙门氏菌治疗肝癌的作用越来越受到人们的重视。贾慧婕^[14]报道对H22荷瘤鼠成瘤后^[15]一次性腹腔注射 1×10^6 cfu的减毒沙门氏菌及其改造的衍生物(pEndo-Si-Stat3), 6 h后, 在各脏器中均可以检测到大量细菌的存在; 24 h后, 检测各脏器中依然存在较多细菌, 但肿瘤组织中的细菌数量明显增多; 1 wk后, 其他脏器几乎检测不到细菌的存在, 但肿瘤组织中依旧可以检测到大量减毒沙门氏菌, 从而发现减毒沙门氏菌具有肿瘤靶向作用。同时贾慧婕^[14]发现只注射减毒沙门氏菌的分组也显示出了轻微的抑制肿瘤生长的作用, 从而发现减毒沙门氏菌其本身就有一定的抑制肿瘤生长的作用, 分析其机制可能是: (1)减毒沙门氏菌释放脂多糖激活机体免疫系统, 从而激发抗肿瘤效应; (2)减毒沙门氏菌通过与肿瘤组织竞争营养达到抑制肿瘤生长的作用。其中应用共表达质粒pEndo-Si-Stat3能够显著抑制小鼠肝癌的生长。分析研究^[16]表明, 共表达质粒表达的Stat3特异性小干扰RNA在肿瘤组织与细胞中促进肿瘤的发生发展主要通过4个机制: (1)上调细胞内MYC基因和Cyclin D1/D2周期蛋白等的表达, 下调p53抑癌基因表达, 来促进肿瘤细胞的增殖; (2)上调血管生成因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth facto, VEGF)和低氧诱导因子1(hypoxia inducible factor 1, HIF1)等的表达, 来诱导肿瘤产生新生血管; (3)上调抗凋亡蛋白BCL-XL、MCL1等的表达, 来抑制肿瘤细胞的凋亡; (4)上调转化生长因子- β 和VEGF等免疫抑制因子的分泌, 下调前炎症化学因子和细胞因子的分泌, 来诱导肿瘤免疫逃逸。其次, 共表达质粒表达的分泌型Endostatin

为内源性血管抑制剂, 能有效地抑制肿瘤新生血管的生成, 主要有以下6个机制: (1)阻止生长因子与特异性受体结合, 干扰血管生成的信号传导^[17]; (2)抑制内皮细胞分裂, 使内皮细胞停滞在G₁期^[18]; (3)通过下调抗调基因的表达到诱导内皮细胞凋亡^[19]; (4)通过下调血管内皮的E-选择素和整合素来阻断血管生成^[20]; (5)下调血管内皮生长因子VEGF和HIF1, 上调血管内皮抑制因子的表达, 来抑制肿瘤的血管生成^[21]; (6)Endostatin可以直接抑制基质金属蛋白酶2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)和MMP9这两种金属蛋白酶的活性, 阻止降解细胞外基质, 抑制肿瘤发生转移^[22]。张尚弟^[23]报道, 通过MTT法发现携带白介素-2(interleukin-2, IL-2)/NK4双基因重组减毒沙门氏菌DNA疫苗TPIN有明显的抑制肝癌细胞HepG2增殖的活性, 而且有剂量效应关系, 但剂量到达25%(500 pg)时, 表达上清时抑制活性不再随剂量增加而增大。通过Transwells迁移实验, IL-2/NK4表达产物可以明显抑制肝细胞生长因子介导肿瘤细胞的迁移。这就证明制备的重组减毒沙门氏菌DNA疫苗TPIN(Ty21a-pCMV-IL-2-IRES-NK4)携带重组质粒pCMV-IL-2-IRES-NK4的减毒沙门氏菌具有一定的抗肿瘤效应。其中IL-2是选用较多的细胞因子^[24]; 肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF), HGF是来源于间质, 具有有丝分裂原性、运动性活性的一种细胞因子, 可特异性与肿瘤表面的跨膜受体c-Met蛋白结合, 引起肿瘤细胞的浸润、转移。Date等^[25]于1997年发现NK4(干细胞生长因子拮抗剂)可竞争地与HGF结合c-Met受体的结合, 阻止肿瘤的增殖与扩散, 从而起到抗肿瘤作用。重组基因中加入NK4表达基因, 在不同类型肿瘤实验中均能提现其抑制肿瘤生长、侵袭、转移等作用^[26], Knba等^[27]报道, 在体外HGF诱导人微血管内皮细胞增殖可以被NK4抑制, 从而推断NK4可以抑制肿瘤血管的生成来抑制肿瘤的进展, 因此, NK4不仅是HGF的拮抗剂, 也是微血管生成的抑制剂^[28]。

2.3 减毒沙门氏菌治疗胃癌的机制研究 胃癌在消化系肿瘤里发病率与死亡率都占首位^[29], 占世界死亡率第2位^[30], 在我国胃癌也是最常见的恶性肿瘤之一, 对于失去手术机会及晚期胃癌患者, 化疗仍是最有效的手段之一, 但是患者往往需要承受强烈的不良反应, 给患者带

来了极大的痛苦. 因此我们把关注点转移到了具有靶向性, 低不良反应的减毒沙门氏菌上. 周易明等^[7]报道, 将携带绿色荧光蛋白(green fluorescent protein, GFP)荧光基因的减毒沙门氏菌VNP20009用为静脉注射的方式注射到小鼠前胃癌细胞MFC荷瘤鼠体内, 在注射感染后不同时间段下, 用荧光显微镜观察正常组织和肿瘤组织中GFP荧光点来定性判断感染程度, 得出VNP20009在肿瘤组织中的浓度要远远高于其他正常组织的结论, 因此可见, 减毒沙门氏菌VNP20009在体内对小鼠前胃癌细胞MFC的肿瘤组织有一定的靶向性. 国外也有类似文献报道^[8], 通过尾静脉将敲除*msbB*与*purI*基因的伤寒沙门氏菌突变株注射到荷瘤鼠体内, 检测肿瘤组织与正常组织, 发现在肿瘤组织与正常组织细菌量之比为300:1-1000:1. 研究^[31]表明, 肿瘤细胞在外在压力如能量、代谢等的影响下会诱导自噬, 可以导致肿瘤细胞休眠, 促进肿瘤细胞生长等. 某些放疗化疗就是利用诱导肿瘤细胞发生自噬来治疗肿瘤的. 而利用减毒沙门氏菌感染肿瘤细胞诱导发生自噬成为一种更加有效便捷、不良反应小的治疗方案. LC3定位在前自噬泡和自噬泡膜表面, 直接参与自噬体的形成, LC3在细胞内经过加工, 成为可溶性的 I 型LC3, 表达LC3蛋白, 在自噬期间, I 型LC3经过加工修饰, 与存在于自噬膜表面的磷脂酰乙醇胺结合, 成为 II 型LC3并聚集到自噬体泡膜上, 所以, II 型LC3的含量(II 型LC3/ I 型LC3)与自噬泡的数量成正比, 检测 II 型LC3/ I 型LC3的值就可以得出细胞自噬的活跃程度. 刘冰红^[3]就有过这样的报道. 通过减毒沙门氏菌VNP20009感染人肝癌细胞HepG2和Huh7, 分别于感染0、4、8、12 h手机细胞, 进行Western blot实验检测自噬相关蛋白 I 型LC3和 II 型LC3, 得出比值, 发现 II 型LC3的表达含量增加, 表示减毒沙门氏菌VNP20009感染人肝癌细胞后, 可以诱导细胞进行自噬. 刘冰红^[3]进行后续实验, 构建携带荧光基因EGFP-LC3的HepG2肝癌细胞, 通过流式分选出荧光量高表达的HepG2-EGFP-LC3细胞, 用减毒沙门氏菌VNP20009感染8 h, 通过在荧光显微镜下观察绿色荧光定位检测LC3, 发现空白组中EGFP-LC3呈散在分布, 而VNP20009感染的细胞中EGFP-LC3呈点状分布, 可认为存在自噬泡. 表明减毒沙门氏菌感染人肝癌细胞

可以诱导自噬.

2.4 减毒沙门氏菌治疗肠癌的机制研究 大肠癌死亡率虽不及肝癌、胃癌, 但也排名恶性肿瘤第4位, 全世界每年新增约120万例患者, 死亡患者约60万例^[32], 其中发达国家占据约50%^[33]. 外科手术为目前首选的治疗方案, 但是超过20%的患者前来就诊时已经出现了转移^[34]. 出现转移的患者往往会选择化疗方案, 但是对于远处转移, 化疗的有效率很低^[35]. 因此, 需要一种新的治疗方案来提高治疗大肠癌的有效率. 金春晖^[36]以减毒沙门氏菌SL3261为载体, 构建出携带CEACAM6基因和4-1BBL基因的疫苗, 以注射1,2-二甲胍的方式建立大鼠大肠癌模型, 分别于第8、10、12、14周灌服pIRES/SL3261、pIRES-CEACAM6/SL3261、pIRES-4-1BBL/SL3261、pIRES-CEACAM6-4-1BBL/SL3261疫苗, 浓度为 10^9 cfu/mL的细菌量2 mL, 于第18周集中处死, 通过RT-PCR技术检测各组大鼠脾脏细胞中均有CMV基因的转录, 表明减毒沙门氏菌疫苗可以将外援基因携带至脾脏并且释放至抗原呈递细胞, 得到有效地转录, 诱导机体对表达相关蛋白的肿瘤细胞产生特异性体液免疫和细胞免疫, 尤其是细胞免疫^[37]. 解剖并观察大鼠大肠部位成瘤数量, 发现灌服携带双基因组的pIRES-CEACAM6-4-1BBL/SL3261疫苗的大鼠成瘤数量要少于其他3组, 并且参照人大肠癌Dukes分期进行肿瘤分期, 涉及淋巴转移的大鼠数量也要低于其他3组, 说明重组双基因组的减毒沙门氏菌疫苗能更有效地抑制大肠肿瘤的生长.

3 研究与展望

减毒沙门氏菌作为目前的热点研究对象, 本课题组也对其进行了研究, 课题组成功构建了携带蜂毒素基因的减毒沙门氏菌, 并通过体内体外实验来验证重组菌的安全性及抗肿瘤特性, 已取得了很好的进展.

减毒沙门氏菌作为一种具有靶向性的基因载体, 能够携带特定的细胞因子、抑癌基因等, 有效地将治疗基因传递到肿瘤组织中, 目前已经引起了广泛的关注. 但还是有一系列的问题需要继续研究, 如何更加高效地让细菌在肿瘤组织中聚集, 使细菌在肿瘤组织中的比例达到最佳的治疗浓度, 发挥最佳的治疗效果, 如何让所携带的目的基因能够高效稳定地表

同行评价

本文对减毒沙门氏菌在消化系统肿瘤中的应用研究进展作了较全面的综述, 题材新颖, 语言通顺, 逻辑性强, 为治疗消化性肿瘤提供了新思路, 为临床医生提供了很好的基础和临床理论.

达目的产物, 如何筛选改造出对肿瘤组织产生破坏, 而对正常的组织表现出低毒性甚至无毒性的菌株, 在临床上联合放疗化疗时, 如何让肿瘤得到抑制但不会影响到细菌在肿瘤组织内的复制. 相信随着技术的完善和成熟, 对沙门氏菌减毒技术会越来越好, 必将会获得更加安全稳定的减毒沙门氏菌. 这种治疗手段也会步入临床, 成为挽救更多肿瘤患者的一种新途径.

4 参考文献

- 祝建红. 减毒沙门氏菌为载体的CEACAM6联合4-1BBL基因疫苗对实验性大肠癌生长的影响. 苏州: 苏州大学, 2014
- 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 李光琳, 赵平, 赫捷, 陈万青. 中国肿瘤登记地区2008年恶性肿瘤发病和死亡分析. 中国肿瘤 2012; 21: 1-12
- 刘冰红. 阻断自噬通路增强肿瘤靶向性沙门氏菌介导的肿瘤细胞杀伤. 上海: 复旦大学, 2013
- 赵丽华, 李妍涵, 韩忠朝. 减毒的沙门氏菌在肿瘤基因治疗中的研究进展. 医学分子生物学杂志 2004; 1: 55-57
- Kochi SK, Killeen KP, Ryan US. Advances in the development of bacterial vector technology. *Expert Rev Vaccines* 2003; 2: 31-43 [PMID: 12901595 DOI: 10.1586/14760584.2.1.31]
- 廖成水, 程相朝. 减毒沙门氏菌作为抗肿瘤及肿瘤基因治疗载体的研究进展. 生物学通报 2010; 45: 1-4
- 周易明. 减毒鼠伤寒沙门氏菌作为肿瘤基因治疗载体的低毒性和靶向性研究. 上海: 复旦大学, 2008
- Cunningham C, Nemunaitis J. A phase I trial of genetically modified *Salmonella typhimurium* expressing cytosine deaminase (TAPET-CD, VNP20029) administered by intratumoral injection in combination with 5-fluorocytosine for patients with advanced or metastatic cancer. Protocol no: CL-017. Version: April 9, 2001. *Hum Gene Ther* 2001; 12: 1594-1596 [PMID: 11529249]
- Zhou Y, Zhou J, Wang D, Gao Q, Mu X, Gao S, Liu X. Evaluation of ompA and pgfE genes in determining pathogenicity in *Salmonella enterica* serovar Enteritidis. *Vet J* 2016; 218: 19-26 [PMID: 27938704 DOI: 10.1016/j.tvjl.2016.10.009]
- Niethammer AG, Primus FJ, Xiang R, Dolman CS, Ruehlmann JM, Ba Y, Gillies SD, Reisfeld RA. An oral DNA vaccine against human carcinoembryonic antigen (CEA) prevents growth and dissemination of Lewis lung carcinoma in CEA transgenic mice. *Vaccine* 2001; 20: 421-429 [PMID: 11672905 DOI: 10.1016/S0264-410X(01)00362-0]
- 陶文华, 卜平, 王继军, 潘陈玲, 孔桂美. 蜂毒素抑制消化道肿瘤生长的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2014; 23: 598-600
- 胡翠梨. 不同转移潜能食管癌细胞株的建立及差异蛋白鉴定. 新疆维吾尔自治区: 新疆医科大学, 2013
- 陈惠, 李坤雨, 陈斐, 严惠明, 韩泽广, 邓庆. 用于活体成像的小鼠肝癌移植瘤模型的建立. 兰州大学学报(医学版) 2012; 38: 10-15
- 贾慧婕. 减毒沙门氏菌运载共表达质粒Stat3-siRNA与Endostatin对小鼠肝细胞原位癌模型的治疗作用及机理探讨. 长春: 吉林大学, 2012
- Chen B, Zhou W, Ning M, Wang Z, Zou L, Zhang H, Wang Q. Evaluation of antitumour activity of tea carbohydrate polymers in hepatocellular carcinoma animals. *Int J Biol Macromol* 2012; 50: 1103-1108 [PMID: 22406869 DOI: 10.1016/j.jbiomac.2012.03.001]
- Mu X, Zhao T, Xu C, Shi W, Geng B, Shen J, Zhang C, Pan J, Yang J, Hu S, Lv Y, Wen H, You Q. Oncometabolite succinate promotes angiogenesis by upregulating VEGF expression through GPR91-mediated STAT3 and ERK activation. *Oncotarget* 2017; 8: 13174-13185 [PMID: 28061458 DOI: 10.18632/oncotarget.14485]
- Kim YM, Hwang S, Kim YM, Pyun BJ, Kim TY, Lee ST, Cho YS, Kwon YG. Endostatin blocks vascular endothelial growth factor-mediated signaling via direct interaction with KDR/Flk-1. *J Biol Chem* 2002; 277: 27872-27879 [PMID: 12029087 DOI: 10.1074/jbc.M202771200]
- Hanai J, Gloy J, Karumanchi SA, Kale S, Tang J, Hu G, Chan B, Ramchandran R, Jha V, Sukhatme VP, Sokol S. Endostatin is a potential inhibitor of Wnt signaling. *J Cell Biol* 2002; 158: 529-539 [PMID: 12147676 DOI: 10.1083/jcb.200203064]
- MacDonald NJ, Shivers WY, Narum DL, Plum SM, Wingard JN, Fuhrmann SR, Liang H, Holland-Linn J, Chen DH, Sim BK. Endostatin binds tropomyosin. A potential modulator of the antitumor activity of endostatin. *J Biol Chem* 2001; 276: 25190-25196 [PMID: 11335715 DOI: 10.1074/jbc.M100743200]
- Furumatsu T, Yamaguchi N, Nishida K, Kawai A, Kunisada T, Namba M, Inoue H, Ninomiya Y. Endostatin inhibits adhesion of endothelial cells to collagen I via alpha(2)beta(1) integrin, a possible cause of prevention of chondrosarcoma growth. *J Biochem* 2002; 131: 619-626 [PMID: 11927001 DOI: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a003142]
- Folkman J. Antiangiogenesis in cancer therapy-endostatin and its mechanisms of action. *Exp Cell Res* 2006; 312: 594-607 [PMID: 16376330 DOI: 10.1016/j.yexcr.2005.11.015]
- Lee SJ, Jang JW, Kim YM, Lee HI, Jeon JY, Kwon YG, Lee ST. Endostatin binds to the catalytic domain of matrix metalloproteinase-2. *FEBS Lett* 2002; 519: 147-152 [PMID: 12023034 DOI: 10.1016/S0014-5793(02)02742-4]
- 张尚弟. 携带IL-2/NK4双基因减毒沙门氏菌DNA疫苗的制备及其抗肿瘤效应研究. 兰州: 甘肃农业大学, 2012
- Li W, Tian YH, Liu Y, Wang Z, Tang S, Zhang J, Wang YP. Platycodin D exerts anti-tumor efficacy in H22 tumor-bearing mice via improving immune function and inducing apoptosis. *J Toxicol Sci* 2016; 41: 417-428 [PMID: 27193733 DOI: 10.2131/jts.41.417]
- Date K, Matsumoto K, Shimura H, Tanaka M, Nakamura T. HGF/NK4 is a specific antagonist for pleiotrophic actions of hepatocyte growth factor. *FEBS Lett* 1997; 420: 1-6 [PMID: 9450538 DOI: 10.1016/S0014-5793(97)01475-0]
- Date K, Matsumoto K, Kuba K, Shimura H, Tanaka M, Nakamura T. Inhibition of tumor growth and invasion by a four-kringle antagonist (HGF/NK4) for hepatocyte growth factor. *Oncogene* 1998; 17: 3045-3054 [PMID: 9881707 DOI: 10.1038/sj.onc.1202231]

- 27 Kuba K, Matsumoto K, Date K, Shimura H, Tanaka M, Nakamura T. HGF/NK4, a four-kringle antagonist of hepatocyte growth factor, is an angiogenesis inhibitor that suppresses tumor growth and metastasis in mice. *Cancer Res* 2000; 60: 6737-6743 [PMID: 11118060]
- 28 Parr C, Jiang WG. Hepatocyte growth factor activators, inhibitors and antagonists and their implication in cancer intervention. *Histol Histopathol* 2001; 16: 251-268 [PMID: 11193201]
- 29 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 7-30 [PMID: 28055103 DOI: 10.3322/caac.21387]
- 30 Corso S, Ghiso E, Cepero V, Sierra JR, Migliore C, Bertotti A, Trusolino L, Comoglio PM, Giordano S. Activation of HER family members in gastric carcinoma cells mediates resistance to MET inhibition. *Mol Cancer* 2010; 9: 121 [PMID: 20500904 DOI: 10.1186/1476-4598-9-121]
- 31 Lu Z, Bast RC. The tumor suppressor gene ARHI (DIRAS3) inhibits ovarian cancer cell migration through multiple mechanisms. *Cell Adh Migr* 2013; 7: 232-236 [PMID: 23357870 DOI: 10.4161/cam.23648]
- 32 Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 1893-1907 [PMID: 20647400 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0437]
- 33 Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M. Globocan 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no.11[EB/OL]. 2014-01-22. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr>. accessed on day/month/year
- 34 Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL, Darcha C, Jantschke P, Allez M, Peeters H, Bommelaer G, Desreumaux P, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive E. coli, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 1566-1574 [PMID: 17525800 DOI: 10.1172/JCI30504]
- 35 Kim KS, Kim JT, Lee SJ, Kang MA, Choe IS, Kang YH, Kim SY, Yeom YI, Lee YH, Kim JH, Kim KH, Kim CN, Kim JW, Nam MS, Lee HG. Overexpression and clinical significance of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 in colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2013; 415: 12-19 [PMID: 22975528 DOI: 10.1016/j.cca.2012.09.003]
- 36 金春晖. 减毒沙门氏菌为载体的CEACAM6联合4-1BBL基因疫苗对大鼠肠癌生长的影响及机制研究. 苏州: 苏州大学, 2015
- 37 Mukhopadhyay A, Khoury T, Stein L, Shrikant P, Sood AK. Prostate derived Ets transcription factor and Carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 6 constitute a highly active oncogenic axis in breast cancer. *Oncotarget* 2013; 4: 610-621 [PMID: 23592399 DOI: 10.18632/oncotarget.934]

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码。如马连生^[1]报告……,研究^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6,7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

