

- can College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(23): 2764-2774.
- [3] Soran O. Treatment options for refractory angina pectoris: enhanced external counterpulsation therapy[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2009, 11(1): 54-60.
- [4] Münzel T, Gori T. Nitrate therapy and nitrate tolerance in patients with coronary artery disease[J]. Curr Opin Pharmacol, 2013, 13(2): 251-259.
- [5] Chen J, Ren Y, Tang Y, et al. Acupuncture therapy for angina pectoris: a systematic review[J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(4): 494-501.
- [6] Xu FH, Wang JM. Clinical observation on acupuncture combined with medication for intractable angina pectoris [J]. Zhongguo Zhen Jiu. 2005, 25(2): 89-91.
- [7] Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, et al. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial[J]. J Am Coll Cardiol 2010, 55(13): 1348-1358.
- [8] Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease[J]. The Lancet, 2002, 360(9326): 2-3.
- [9] Reddy KS. The preventive polypill-much promise, in sufficient evidence[J]. N Engl J Med, 2007, 356(3): 212.
- [10] Eliovich F, Laffer C. A role for single-pill triple therapy in hypertension[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2009, 3(3): 231-240.
- [11] 李忠正, 郭义, 郭永明. 浅谈针灸作用的基本特点[J]. 针灸临床杂志, 2013, 28(11): 5-6.
- [12] 袁筱岩, 陆建晓, 单杰. 针灸对高血脂患者血脂的影响[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(2): 116.
- [13] 陈平, 徐永刚, 许志良, 等. 针灸对肥胖患者血脂水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(33): 4972-4973.
- [14] 蔡燕, 彭楚湘. 针灸治疗糖尿病的 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊, 2010(11): 2412-2415.
- [15] 王聪扬. 针灸治疗糖尿病的文献研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [16] 赵然, 傅立新, 熊俊, 等. 针刺治疗原发性高血压病远期疗效的系统评价[J]. 针灸临床杂志, 2011, 27(3): 46-51.
- [17] 宋春华. 冠心病心绞痛针灸作用机理研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2008, 24(4): 49-51.
- [18] 钱玉新. 针刺之治疗原发性高血压的疗效和安全性的系统评价[J]. 北方药学, 2013, 10(3): 72-74.

(收稿日期: 2014-06-18 修回日期: 2014-07-20)

• 综述 • doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 30. 046

肿瘤放疗免疫反应机制研究新进展*

赵崇伟 综述, 王 阁[△] 审校

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤放疗中心, 重庆 400042)

关键词: 放射治疗, 计算机辅助; 肿瘤; 免疫应答; 免疫耐受; 佐剂, 免疫

中图分类号: R245

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)30-4107-04

随着图像引导、高精度增强放疗、立体放疗等放疗技术在临床上的广泛应用,使得靶向治疗肿瘤效果更精确,并且减少了临界正常组织的损伤。因此,为了获得更好的治疗效果,临床上放疗剂量也在逐渐加大^[1]。之前的研究发现肿瘤放疗能够直接杀伤肿瘤细胞、肿瘤内皮细胞和肿瘤间质细胞^[2],达到抗癌的效果,同时放疗对肿瘤产生免疫抑制作用。最近的研究指出肿瘤患者自身存在免疫功能紊乱,放疗通过加强抗原递呈也能促进免疫应答^[3],本文将对此做一综述。

1 肿瘤的免疫反应概述

研究发现肿瘤患者机体的免疫调节过程概括为:首先局部的肿瘤细胞激活巨噬细胞,进而激活免疫系统如 T 细胞和自然杀伤(natural killer cells, NK)细胞到达肿瘤位点;随后从骨髓募集单核细胞和粒细胞到外周,诱导巨噬细胞的增殖,并刺激急性期蛋白的释放。之前的研究表明,慢性炎症反应能够促进肿瘤的生长,例如骨髓细胞被认为是炎症细胞,能够大量地渗入到肿瘤局部破坏肿瘤细胞,但是也有研究指出骨髓细胞能

够在肿瘤生长的早期和晚期阶段促进肿瘤的形成。此外,成纤维细胞、内皮细胞、周细胞和渗入的造血细胞(haematopoietic cells, HCs)等均参与了肿瘤的生理过程,包括肿瘤细胞的免疫反应及免疫逃避等^[4]。进一步的研究发现 HCs 在肿瘤的生长中是一把双刃剑。NK 细胞和细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)在肿瘤的免疫监视中是主要的效应细胞,能够有效地限制肿瘤的生长;然而,也有学者发现淋巴细胞会减弱肿瘤的免疫反应和促进新生物的形成^[5]。此外,自然杀伤 T 细胞(natural killer T cells, NKT)是一群非常规的 T 淋巴细胞,能特异性识别抗原递呈细胞(antigen-presenting cells, APC)表面主要组织相容性复合体 I 类样分子 CD1d 递呈的糖脂类抗原。活化的 NKT 细胞具有介导先天性免疫和适应性免疫应答的功能,直接或者间接参与机体的免疫应答,发挥抗肿瘤生长等生理作用^[6]。

2 肿瘤放疗中的免疫反应实验概述

梁索原等^[7]的研究显示,肿瘤患者外周血中 CD4⁺ T 细胞

* 基金项目:吴阶平医学基金(320675012177)。 作者简介:赵崇伟(1987-),本科,主要从事临床肿瘤研究。 △ 通讯作者, E-mail:

数量低于正常人,而 CD8⁺T 细胞数量明显高于正常人;李成海等^[8]与他们的观点相同,并且认为肿瘤放疗后会造成 CD4⁺T 细胞进一步降低,CD8⁺T 细胞反而略有升高;周晋华^[9]也得到类似的结果;而 Lee 等^[10]的研究指出原发性肿瘤局部的放疗能够启动抗原特异性的 CD8⁺T 细胞的应答;李宁等^[11]的实验得出,小鼠在接受低剂量预照射后,能够对随后大剂量辐射造成的损伤产生一定的防护作用,但大剂量辐射则显示明显的免疫抑制作用。此外,放疗也能导致肠道局部淋巴细胞数量减少及功能降低,造成肠黏膜免疫功能下降,从而共同导致肠道屏障功能的削弱;吴大鹏等^[12]提出肿瘤放疗后能够抑制小鼠 T 淋巴细胞亚群功能;李晓华等^[13]提出放疗能够抑制淋巴细胞增殖。由上所述,放疗在一定程度上能够抑制肿瘤患者机体的免疫应答。另一方面,Parker 等^[14]认为局部采用大剂量的放疗能够加强肿瘤患者机体的免疫应答;此外也有研究指出肿瘤放疗能够加强 DCs 细胞捕获抗原的能力,随后 DCs 迁移到引流淋巴结,递呈抗原给 T 细胞。综上所述,放疗对肿瘤患者机体的免疫应答具有双重作用。

3 放疗抑制机体免疫应答的分子机制

机体的免疫系统对肿瘤细胞的作用过程分为 3 个阶段:消除、平衡和逃脱。具体为:首先肿瘤细胞被机体的免疫系统识别和清除;接着免疫原性降低的肿瘤细胞逃过了机体的选择被幸存下来;最后机体的免疫系统失去了检测肿瘤细胞的能力,导致肿瘤的生长^[15]。李成海等^[8]认为放疗的非特异损伤能够加剧肿瘤患者淋巴细胞亚群损伤和功能抑制;Friedman 等^[3]提出放疗能够减少对放疗诱导的凋亡和细胞死亡高度敏感的淋巴细胞的数量;Parker 等^[14]在文中也指出传统的分割肿瘤放疗通过减少淋巴细胞数量进而抑制免疫应答,从而负向调节肿瘤患者自身的免疫应答。具体的机制可能有以下 4 点:(1)放疗能够诱导机体细胞产生活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS),致使 DNA 双链损伤和诱导细胞凋亡;(2)随着肿瘤不断生长,造成机体缺氧,引起敏感细胞的突变^[16];(3)放疗诱导机体发生炎症反应,改变了肿瘤的微环境,进而影响淋巴细胞的功能;(4)放疗能够诱导免疫细胞上调 FasL 的表达,增加了淋巴细胞死亡率。

4 放射治疗诱导先天性免疫的分子机制

最新的研究发现 RT 能够诱导先天性免疫应答的发生。先前认为机体缺乏先天性免疫的 NK 细胞,而不是后天性免疫,与肿瘤生长的高风险性相关。由上可知,先天性免疫对控制肿瘤的生长具有重要的作用,其机制为:(1)放疗能够上调促炎细胞因子 IL-1、IL-6、IL-2、热休克蛋白的表达,诱导 NK 细胞和巨噬细胞向肿瘤局部募集,进而吞噬、溶解细胞,发挥细胞毒性作用;(2)寡核苷酸 CpGODN 被认为是先天性免疫系统通过 Toll 样受体 9(Toll-like receptor 9,TLR9)的作用靶分子,能够刺激机体的先天性和适应性免疫应答^[17],而 TLR9 被 CTL 激活。研究表明放疗可以提高肿瘤患者机体中 CpGODN 的应答能力^[18]和增加 CTL 应答的敏感度,从而加强 TLR9 所介导的先天性免疫应答;(3)自然杀伤组 2 成员(DNKG2D)是 1 种跨膜糖蛋白,组成性低表达或短暂表达于健康组织静止的 NK 细胞、人类 CD8⁺T 细胞表面,但是高表达于肿瘤细胞表面。研究表明放疗能够上调 NKG2D 的表达,进而通过下游的 DAP-10 启动 NKG2D 依赖的 NK 细胞对肿瘤细胞的毒性作用^[19]。

5 RT 诱导适应性免疫应答的分子机制

5.1 机体发生适应性免疫应答的过程 在先天性免疫细胞分

泌的细胞因子的作用下,例如 IL-1、IL-6、树突状细胞(DC)趋化到肿瘤细胞位点,与肿瘤相关抗原(tumor-associated antigens,TAAs)作用,启动细胞吞噬、胞饮和吸附性入胞。随后 TAA 掺入组织相容性复合体(major histocompatibility complex class, MHC) I 和 MHC II,DC 迁移到淋巴结。进而 TAA 通过 MHC I 将抗原递呈给 CD8⁺T 淋巴细胞;通过 MHC II 将抗原递呈给 CD4⁺T 淋巴细胞。CD8⁺T 淋巴细胞经过分化和成熟变为 CTL,之后进入肿瘤微环境,通过释放颗粒蛋白酶 B、穿孔素、促使 FasL、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、TNF 相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)与相应受体作用,诱导细胞凋亡^[20]。

5.2 放疗诱导 DC 的激活促进适应性免疫应答 以往研究指出肿瘤能够生长的原因在于肿瘤细胞免疫原性的降低,不能激活 DC 进而导致肿瘤逃脱机体的免疫检测或者抑制免疫效应细胞而继续生长^[21];也有研究表明肿瘤细胞失去了将自身抗原递呈给免疫细胞的能力,并且在一些情况下,肿瘤细胞未表达或者下调 MHC I 的表达,不能激活 DC,因此不能被 CTL 所识别,从而降低了 CTL 的敏感性;Ullrich 等^[22]认为肿瘤很少能被外周 T 细胞所识别,递呈的抗原信号不足以激活 DC 细胞和分泌免疫因子。另外,肿瘤的微环境也能抑制 DC 的成熟。例如,血管内皮生长因子阻止 DC 的成熟和肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAM)的募集,抑制机体对肿瘤的免疫应答^[23]。加之,也有研究认为抑制 DC 的分化和成熟,能够使肿瘤逃避机体的免疫监控;相应地,宿主 DC 细胞的未分化和失功能状态也会导致肿瘤生长。综上所述,放疗能够促进 DC 的成熟、迁移、识别和吞噬,进而加强了机体的“危险信号”,其机制为:(1)放疗能够促进 PEG-2 和 COX-2 炎症因子的产生,进而激活 DC;(2)放疗能够诱导细胞质中的肌钙蛋白移位到细胞膜上,激活机体特异性信号,促使 DC 对肿瘤细胞的识别及吞噬;(3)放疗通过局部照射的肿瘤细胞释放细胞因子如 SDF-2,刺激 DC 趋化到放疗位点,诱导 DC 的激活;(4)放疗能够上调肿瘤细胞表面 MHC I 分子的表达^[14],并且促进 MHC I 的递呈作用,只要在不是致死肿瘤放疗剂量下,就能产生一个放疗剂量依赖的 MHC I 递呈的加强^[24]。

5.3 放疗通过其他机制诱导机体适应性免疫应答 放疗除了能够作用于 DC 细胞外,还可以通过以下几个方面促进适应性免疫应答:(1)放疗通过诱导细胞因子例如 CXCL16 的产生,加强免疫细胞的运输作用,吸引效应 T 细胞到达肿瘤的放疗位点^[25];(2)同时放疗能够加强 CD8⁺T 细胞依赖性的如上所述的免疫作用;(3)选用癌胚抗原表达肿瘤模型,发现放疗后肿瘤细胞表面的死亡受体 FasL 表达上调,从而加强了 CTL 中介的细胞吞噬效应;并且用 8 Gy 的肿瘤放疗剂量能够上调死亡受体 FasL 的表达持续至放疗后 11 d^[20];(4)放疗能够诱导内皮黏附分子的表达,从而加强 CTL 通过内皮到达肿瘤位点的能力,比如胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1),Parker 等^[14]也得出类似的结论;(5)肿瘤微环境中的 CD4⁺抑制性 T 细胞通过抑制 CD4⁺和 CD8⁺T 淋巴细胞的免疫活性,促进肿瘤的生长^[26]。然而,研究认为亚致死剂量的肿瘤放疗能消除 CD4⁺抑制性 T 细胞,而保留完整的 CD8⁺抗肿瘤效应细胞。

5.4 放疗通过 TNF 诱导机体炎症反应和免疫应答的分子机制 Huang 等^[27]指出放疗能够加强 Renca 肿瘤细胞产生 TNF;相似地,早有研究认为放疗能够诱导 TNF 基因的转录,上调 TNF 的表达;并指出 20 Gy 的肿瘤放疗剂量 TNF 的产生

量高于 10 Gy 的肿瘤放疗剂量;进一步的机制表明钴 60γ 放疗能够激活 gadd153 启动子,并其活性能够持续到放疗后 5 d,进而诱导 TNF- α 的表达,ELISA 检测发现放疗后, TNF- α 的水平逐渐升高,并且在放疗后第 5 天达到最大水平。一直以来,上调表达的 TNF 被认为对淋巴细胞有保护作用,最近的研究指出 TNF 能够通过诱导肿瘤细胞凋亡和激活免疫系统而引起机体非特异性的炎性应答和参与肿瘤特异性的免疫反应,与 Huang 等^[27]的观点一致,即有效的肿瘤治疗方案是要求产生一个促炎症反应的微环境,进而允许效应细胞杀伤肿瘤细胞,最终达到抗肿瘤的效应。TNF 引起细胞凋亡的分子机制为: TNF 与肿瘤细胞质中有死亡结构域(death domain, DD)的一组受体,包括肿瘤坏死因子受体-1(tumor necrosis factor receptor-1, TNFR1)、死亡受体 3(death receptor 3, DR3)、TRAILR1 受体-1 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAILR1)、TRAILR2 和低亲和力的神经生长因子受体(low affinity nerve growth factor receptor, p75NGFR)结合,募集下游与 DD 交联的衔接子,如 FADD/MORT1 (Fas-associated DD)、(TNF-R associated DD, TRADD),共同形成死亡诱导信号复合体(death inducing signaling complex, DISC),进而激活下游的级联信号诱导细胞凋亡,凋亡的肿瘤细胞引起局部的炎症反应,使得淋巴细胞和单核细胞向肿瘤局部渗入增多,启动机体的免疫应答。

以往研究指出 TRAIL 在原发肿瘤发育中具有免疫监督作用。在 TRAIL 中和抗体存在的情况下,能够加快致瘤物甲基胆蒽所诱导的原发性肉瘤的生长^[17]。此外,在 p53 阴性的小鼠中,封闭 TRAIL,导致自发性肿瘤更早和侵略性的生长。Shankar 等^[28]实验提出在裸鼠乳腺癌的异体移植中,放疗通过活化 TRAIL/Apo-2L 诱导癌细胞的凋亡和减慢肿瘤的生长^[27]。加之,在体内外的前列腺癌实验中,也得出相似的结论,认为放疗能够加强 TRAIL 治疗肿瘤的作用。另一方面,研究指出 TNF 能够诱导肿瘤细胞或者巨噬细胞产生 ROS, ROS 损伤肿瘤 DNA 和抑制 DNA 修复,进而抑制肿瘤的生长。相反地,最近的研究发现,ROS 能够引起癌基因 c-Src 的激活,减少 E-cadherin 的水平,加强肿瘤的侵袭力^[14]。

6 肿瘤放疗的新方案

Kaminski 等^[29]文献里提到在晚期滤泡状 B 细胞淋巴瘤的治疗中,单用 I131 托西莫单抗治疗 1 周作为起始治疗后再联合其他治疗方案,能够延长患者的生存期和减缓患者的痛苦。Park 等^[30]指出应用抗-HER2 的抗体能够促进先天性免疫和适应性免疫抑制肿瘤生长的协调作用,并且开创了抗体启动的抗肿瘤免疫应答的治疗方案。也有学者认为联合 DC 注射与肿瘤放疗能够诱导肿瘤特异性的免疫应答^[27]。

综上所述,免疫系统的功能在肿瘤患者放疗疗效中具有重要的作用,但是机体作为一个整体,免疫系统除了受到放疗的调节外,也会因为肿瘤微环境的改变产生相应的应答。有学者指出肿瘤患者机体的炎性反应在一定程度上可以诱导免疫反应的发生。例如,干扰素- γ (interferon gamma, IFN- γ),是一个抗炎症因子,放疗能够上调其表达,高表达的 IFN- γ 一直被认为可拮抗肿瘤的生长。但是最近的研究指出 IFN- γ 通过抑制 NK 细胞和促进调节性 T 细胞的发育以及诱导骨髓来源抑制分子的分泌,最终加速肿瘤的生长。因此,如此来平衡肿瘤患者机体免疫系统和炎症系统的关系,是临床和科研工作者挑战的一大难题^[31]。

参考文献:

- [1] Schae D, Ratikan JA, Iwamoto KS, et al. Maximizing tumor immunity with fractionated radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(4):1306-1310.
- [2] Demaria S, Bhardwaj N, McBride WH, et al. Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived partnership [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63(3):655-666.
- [3] Friedman EJ. Immune modulation by ionizing radiation and its implications for cancer immunotherapy[J]. *Curr Pharm Des*, 2002, 8(19):1765-1780.
- [4] Vakkila J, Lotze MT. Inflammation and necrosis promote tumour growth[J]. *Nat. Rev Immunol*, 2004, 4(8):641-648.
- [5] de Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(1):24-37.
- [6] 王泽瑞, 孟明. 自然杀伤 T 细胞在病毒感染性疾病中的特征及研究进展[J]. *传染病信息*, 2013, 26(1):25-28.
- [7] 梁素原, 白引苗, 李巧霞, 等. 肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞亚群检测及 I 临床意义[J]. *河北医科大学学报*, 2009, 3(1):19-21.
- [8] 李成海, 鲁心安, 高锋, 等. 用流式细胞仪监测放疗肿瘤患者淋巴细胞亚群[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2007, 27(3):255-256.
- [9] 周晋华. 流式细胞术分析不同分期的恶性肿瘤外周血 T 淋巴细胞亚群的变化[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2009, 14(7):619-621.
- [10] Lee Y, Auh SL, Wang Y, et al. Therapeutic effects of ablative radiation on local tumor require CD8⁺ T cells: changing strategies for cancer treatment[J]. *Blood*, 2009, 114(3):589-595.
- [11] 李宁, 张红, 王燕玲, 等. 低剂量碳离子全身辐射对小鼠淋巴细胞增殖及血清干扰素的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(33):6581-6584.
- [12] 吴大鹏, 贾宗岭, 蒋会娟, 等. 放射损伤对小鼠外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *河南大学学报:医学版*, 2011, 30(2):108-109.
- [13] 李晓华, 蒙以良, 黄承乐. 肿瘤放疗患者外周血 T 细胞亚群研究进展[J]. *右江民族医学院学报*, 2012, 34(4):526-528.
- [14] Parker JJ, Jones JC, Strober S, et al. Characterization of direct radiation-induced immune function and molecular signaling changes in an antigen presenting cell line[J]. *Clin Immunol*, 2013, 148(1):44-55.
- [15] Gajewski TF, Fuertes M, Spaapen R, et al. Molecular profiling to identify relevant immune resistance mechanisms in the tumor microenvironment[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(2):286-292.
- [16] Hatfield P, Merrick A, Harrington K, et al. Radiation-induced cell death and dendritic cells: potential for Cancer immunotherapy? [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2005, 17(1):1-11.
- [17] Krieg AM. Therapeutic potential of Toll-like receptor 9

- activation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(6): 471-484.
- [18] Bourquin C, Schreiber S, Beck S, et al. Immunotherapy with dendritic cells and CpG oligonucleotides can be combined with chemotherapy without loss of efficacy in a mouse model of colon cancer[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(11): 2790-2795.
- [19] Coudert JD, Held W. The role of the NKG2D receptor for tumor immunity[J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(5): 333-343.
- [20] Levy A, Chargari C, Cheminant M, et al. Radiation therapy and immunotherapy; implications for a combined Cancer treatment[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 85(3): 278-287.
- [21] Blankenstein T, Coulie PG, Gilboa E, et al. The determinants of tumour immunogenicity[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 307-313.
- [22] Ullrich E, Ménard C, Flament C, et al. Dendritic cells and innate defense against tumor cells[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2008, 19(1): 79-92.
- [23] Osada T, Chong G, Tansik R, et al. The effect of anti-VEGF therapy on immature myeloid cell and dendritic cells in Cancer patients[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57(8): 1115-1124.
- [24] Reits EA, Hodge JW, Herberts CA, et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(5): 1259-1271.
- [25] Matsumura S, Wang B, Kawashima N, et al. Radiation-in-
- duced CXCL16 release by breast cancer cells attracts effector T cells[J]. *J Immunol*, 2008, 181(5): 3099-3107.
- [26] Orentas RJ, Kohler ME, Johnson BD. Suppression of anti-cancer immunity by regulatory T cells; back to the future [J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(2): 137-149.
- [27] Huang J, Wang Y, Guo J, et al. Radiation-induced apoptosis along with local and systemic cytokine elaboration is associated with DC plus radiotherapy-mediated renal cell tumor regression[J]. *Clin Immunol*, 2007, 123(3): 298-310.
- [28] Shankar S, Singh TR, Chen X, et al. The sequential treatment with ionizing radiation followed by TRAIL/Apo-2L reduces tumor growth and induces apoptosis of breast tumor xenografts in nude mice[J]. *Int J Oncol*, 2004, 24(5): 1133-1140.
- [29] Kaminski MS, Tuck M, Estes J, et al. 131I-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(5): 441-449.
- [30] Park S, Jiang Z, Mortenson ED, et al. The therapeutic effect of anti-HER2/neu antibody depends on both innate and adaptive immunity[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(2): 160-170.
- [31] Gerber SA, Sedlacek AL, Cron KR, et al. IFN- γ mediates the antitumor effects of radiation therapy in a murine colon tumor[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(6): 2345-2354.

(收稿日期: 2014-05-08 修回日期: 2014-06-22)

• 综 述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.30.047

Ghrelin 与胃癌关系的研究进展*

王宏波 综述, 吕 杰 审校

(山东省即墨市人民医院胃肠外科 266200)

关键词:受体;胃促生长素;胃肿瘤;基因表达调控

中图分类号:R363.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)30-4110-04

1999 年日本学者 Kojima 等从大鼠胃内分离获得生长激素促分泌素受体(GHS-R)的内源性配体,并将其命名为“Ghrelin”。Ghrelin 是由 28 个氨基酸组成的多肽,其 3 位丝氨酸羟基被辛酰基化,这一酰基是 Ghrelin 在体内外促进生长激素分泌所需的。除主要来源于胃以外,Ghrelin 还可通过大小肠、下丘脑、垂体、胰腺、肾脏等产生^[1-3]。Ghrelin 在体内参与多种生物学过程的调控,包括食欲与摄食、胃肠运动与胃酸分泌、葡萄糖与脂质代谢、细胞增殖、睡眠与觉醒、心血管活动与免疫过程等^[4-6]。近年来的研究发现,Ghrelin 在多种肿瘤组织中如垂体瘤、胰腺内分泌癌、乳腺癌、甲状腺髓样癌、肾癌等都有不同程度的表达,受到国内外学者越来越多的关注。尽管主要由胃产生,但关于 Ghrelin 与胃癌的研究报导相对较少。本文就近年来的相关文献作一综述,为进一步开始 Ghrelin 与胃癌的研究

奠定基础。

1 Ghrelin 的来源及在胃肠功能调控中的作用

1.1 Ghrelin 的来源及组织分布 原位杂交和免疫组织化学研究证实,Ghrelin 主要由胃黏膜上皮细胞产生。合成 Ghrelin 的细胞是 X/A 样细胞,简称为 Gr 细胞。Gr 细胞可分为两种类型:开放型和紧密型。开放型细胞与腺腔相通,而紧密型细胞则与腺腔不连续。胃内 Gr 细胞属于紧密型细胞,与胃腔不连续,可接受胃腔的物理刺激或者基底部的化学刺激,或兼而有之。电子显微镜可见,Gr 细胞与毛细血管固有层联系紧密,显示了其内分泌细胞的特征,这也是为什么 Ghrelin 不像其他肽酶一样分泌到消化道,而是分泌至血液,并随血液循环运送至全身。胃窦及十二指肠的泌酸腺黏膜也产生适量 Ghrelin^[7]。在人和动物的小肠和大肠也发现少量 Ghrelin 阳性细

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金资助(81300281)。 作者简介:王宏波(1973—),主治医师,硕士,主要从事胃肠外科疾病的诊断与治疗。