

# 肝癌基因治疗的现状与未来

廖凯兵 综述 郑传胜 审校

【中图分类号】R735.7; R814.42; R445.2 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2011)09-1007-05

肝癌的发生与其他肿瘤一样,是一个多基因参与、多步骤的复杂过程。患者就诊时多数已属晚期,治疗效果差,病死率高。近年来,随着分子生物学的迅速发展以及基因工程技术的进步,使得肿瘤的基因治疗成为继外科手术切除、放化疗、介入治疗后的又一种新的治疗模式。本文就国内外肝癌基因治疗研究中有关基因导入方法及给药途径、基因治疗策略、存在的问题及未来发展方向作一综述。

## 基因导入方法及给药途径

### 1. 基因导入方法

物理方法:①裸 DNA 注射法:是将目的基因导入的最简单方法,但注入量有限,能够接触到的肿瘤细胞有限,故获得的肿瘤细胞转化率很低,多通过肿瘤局部多点注射给药。②颗粒轰击技术:通常称为基因枪技术,将目的基因包被金属以后,利用高压发射装置,加速包裹目的基因的金属颗粒进入细胞,从而提高肿瘤细胞的转化率。

化学方法:多以此法构建非病毒载体,进而完成基因的转移,达到治疗目的。包括:①转染法:以多价阳离子脂质体结合 DNA 制成直径为 0.03~50.0 $\mu$ m 的球形复合体,借助脂质体上的阳离子与带阴离子的细胞结合,进而形成内吞小体将外源 DNA 转移入细胞。此法制备简单,无毒,无免疫原性,但血清蛋白、脂蛋白等阴离子可与其结合,使 DNA 从复合体中解离出来而遭到酶解,故多用于体外转化细胞<sup>[1]</sup>,或通过瘤组织内注射<sup>[2]</sup>进行体内转化。②受体介导法:利用肝细胞上富含转移因子和糖蛋白受体的特点,人工合成多聚阳离子氨基酸,进而连接转移因子(或糖蛋白)和目的基因构成复合物,通过与肝细胞表面的受体结合来实现目的基因的转移。Lee 等<sup>[3]</sup>利用肝癌细胞系表达表皮生长因子受体的特点,构建了含报告基因识别该受体的寡肽复合物,分别在体内和体外转化肝细胞,第 5 天肝癌细胞的转化率达到 50%,而正常肝细胞的转化率<1%,且体内癌细胞的高转化率可维持 2 周。

生物学方法:主要通过构建病毒载体来完成。①逆转录病毒(RV):构建简单,装载外源基因容量最大达 8 kb,整合入宿主细胞基因组而无病毒蛋白表达,但仅能感染分裂期细胞,体外制备滴度较低,且其随机整合有灭活抑癌基因和激活癌基因的可能<sup>[4]</sup>。②腺病毒:体外制备滴度较高,装载外源基因容量最大达 35 kb,不整合入宿主细胞基因组因而避免插入突变的危险,能感染分裂细胞和非分裂细胞,但易引起宿主免疫反应而使转染效率下降<sup>[5]</sup>,且大剂量静脉给予可导致严重的肝脏炎症反应,因此通过全身给药受到限制。Nagao 等<sup>[6]</sup>发现瘤内注射重组 AdV 后,目的基因可有效表达,但表达时间短暂,重复注

射后表达效率降低且诱发体液和细胞免疫反应。③单纯疱疹病毒:对非分裂细胞有天然的亲合力,装载外源基因容量及体外制备滴度很大,可参与对免疫 T 细胞的正性激活作用<sup>[7]</sup>,但构建时难以除去与裂解细胞有关的基因而对细胞毒性大<sup>[8]</sup>。④腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)能够选择性地结合在人染色体 19 的 q13.4 上,可以防止非特异性激活原癌基因,但装载外源基因容量有限,复制需依赖辅助病毒,如 AdV、HSV 等<sup>[9]</sup>。⑤壳聚糖转染法:壳聚糖(chitosan, CS)作为一种生物相容性和组织相容性良好、毒性低的天然碱性多糖,已被广泛地用于非病毒基因载体的研究,通过对转染条件的优化,其介导基因转染的效率得到很大的提高,但相对于病毒载体或者商业化非病毒载体脂质体来说仍有较大的差距<sup>[10]</sup>。因此目前需寻求新的方法促进 CS 非病毒载体的基因转染效率<sup>[11]</sup>。

### 2. 给药途径

血管内给药:①静脉内注射,通过静脉给药,使到达肿瘤部位的基因表达产物杀伤肿瘤细胞,增强机体抗肿瘤免疫力。以自杀基因治疗为例,静脉内给药就是较为常用的一种给药途径。自杀基因治疗就是将某些细菌及病毒中特有的自杀基因转入肿瘤细胞,使肿瘤细胞产生某些酶类,将一些对正常细胞无毒性的抗病毒药物或化疗药物前体代谢成毒性产物,使肿瘤细胞自杀,是目前较为有效并具有临床应用潜力的基因治疗方法。人们发现和克隆的“自杀基因”有多种,包括单纯疱疹病毒胸苷激酶基因、水痘带状疱疹病毒胸苷激酶基因、胞嘧啶脱氨酶基因、细胞色素 P-450 基因等。Topf 等<sup>[12]</sup>通过静脉注射一种表达胞嘧啶脱氨酶的腺病毒载体 Ad.CMV.CD,同时系统给予 5-FC 来研究肝脏结肠转移癌的自杀基因治疗。结果显示,通过静脉注射 Ad.CMV.CD 能使大部分肝脏细胞表达 CD,而将 5-FC 转化为足量的 5-FU,从而发挥其自杀效应,抑制转移癌的生长。

Li 等<sup>[13]</sup>将小鼠脾内注射结肠癌细胞建立肝转移癌小鼠模型,3 天后给予静脉注射  $5 \times 10^9$  空斑生成单位的 AdmA~11F。结果显示经过 AdmATF 预处理的 8 只小鼠在第 30 天其肝脏转移癌结节的数量与直径较对照组(仅给予腺病毒)显著缩小,说明通过静脉给药进行抗血管生成基因治疗的可行性。

静脉内给药 DNA-载体复合物进入全身血管内,由于肝脏和肺内的网状内皮系统吞噬和破坏了大量 DNA-载体复合物,因此基因转移的效率有所减低。而且由于 DNA-载体复合物的免疫原性,静脉内给药扩大了机体与载体间免疫反应的区域。所以肿瘤局部有效药物浓度低,作用不能持久,且全身反应、毒副作用大。

②肝动脉内注射:动脉内给药方式已经应用于临床,如经介入肝动脉给药治疗,肝癌血供的 90%以上来自肝动脉,门静脉主要充当肿瘤的引流静脉,仅在早期肝癌、卫星结节、门静脉癌栓、肿瘤周边部及包膜等处参与血供。所以经肝动脉给药可

作者单位:430015 武汉,湖北省新华医院放射科(廖凯兵);430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科  
作者简介:廖凯兵(1972—),男,湖北武汉人,博士,副主任医师,主要从事介入放射学诊断工作。

有效提高肿瘤局部的药物浓度。有实验证明,动脉内给药较静脉全身给药肝内药物浓度高 2~6 倍。因此,经导管选择性将 DNA-载体复合物精确和特异地运送到靶组织血管内将可能成为基因运送的较好的方法。相关报道<sup>[14]</sup>的经肝动脉插管注射重组腺病毒治疗大鼠转移性肝癌的实验研究结果显示,经肝动脉插管单一注射 TNF- $\alpha$  或 IL-2 重组腺病毒,能有效地延长荷瘤大鼠的存活期,联合注射 TNF- $\alpha$  和 IL-2 的重组腺病毒比前两者更有效。因此,经肝动脉插管注射目的基因重组腺病毒可能是基因治疗肿瘤的一种较为有效的途径,为细胞因子基因的临床应用打下了基础。在携带白细胞介素 2 基因的质粒型真核表达载体在大鼠肝中导入方法和途径的研究中,采用一种携带人白细胞介素 2(IL-2) cDNA 的质粒型 EB 病毒复制子表达载体,用 Wistar 大鼠建立点注射、门静脉注射和肝动脉注射加阻断模型。各组动物治疗 3 天即可见基因表达,3~7 天达到高峰。7 天后开始下降。3 种注射方法中以裸基因肝动脉注射加栓塞表达效果最好。由于肝癌组织对某些栓塞剂如碘油具有特殊滞留作用,选择性肝动脉内注射结合栓塞技术,将目的基因与碘油等栓塞物质混合制成碘油药剂注入肝动脉后,使之相对特异地聚集于肝癌组织,并缓慢释放出治疗基因,不仅提高了基因治疗的靶向性和减少了全身的暴露,而且由于碘油阻止血流的冲刷,延长载体与靶细胞接触时间,增加靶细胞对载体复合物的摄取,提高了基因转移效率,待基因表达之后起到基因治疗与栓塞的双重作用,可高效持久地杀伤肝癌细胞。

③门静脉注射,由于门静脉对少血供肝癌、小肝癌、门静脉癌栓、卫星结节、大肝癌的周边包膜的供血起重要作用,而且胃肠道肿瘤主要通过门脉循环转移至肝脏,因此也不能忽视经门静脉途径注射基因治疗药物的辅助补充作用。Qian 等<sup>[15]</sup>在腺病毒载体对二乙基亚硝胺诱导的鼠肝癌的基因转移及治疗的实验研究中,经门静脉注射携带 lac-Z 基因的重组缺陷腺病毒载体,并研究腺病毒介导的单纯疱疹病毒胸苷激酶(herpes simplex virus thymidine kinase, HSV-tk)的转移率及其催化丙氧鸟苷(ganciclovir, GCV)磷酸化反应的能力和疗效。结果显示,在二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DENA)诱导的鼠肝癌模型中,尽管大的癌瘤的转染效率很低,HSV-tk/GCV 系统还是有较好的破坏肿瘤的作用,治疗鼠肝癌有很显著的肝脏毒性和致死率。用持续灌注(至少 2 周)小鼠门静脉的方法将重组的逆转录病毒载体导入小鼠肝脏,在灌注期间,肝肾功能及电解质平衡没有显著的变化,表明门静脉灌注是肝脏基因治疗的一种有价值的方法。Hull 等<sup>[16]</sup>在研究基质导向的逆转录病毒载体对裸鼠肝转移瘤的抑制实验中采用门脉灌注的方法,结果经门脉灌注 dnG1 载体的小鼠肝内瘤结节直径较对照组明显缩小。肝癌细胞受肝动脉和门静脉双重供血,门静脉供应肿瘤周边血液,肝动脉则直接进入癌结节中心,两者之间形成细小的吻合,而癌周边又是生长最活跃的部位。以上研究提示,尝试采用肝动脉和门静脉双重注射,将是较有前途的方法,有可能使癌结节彻底消退。

瘤内注射:瘤内注射是利用基因表达药物的毒性作用直接作用于肿瘤细胞,使肿瘤细胞变性坏死。宿主免疫反应是重组腺病毒作为基因治疗载体的重大障碍。瘤内注射可减少机体与载体的接触面积,减少机体的免疫反应和载体的毒副作用。Pietersen 等<sup>[17]</sup>将一种带有表达凋亡蛋白的基因的腺病毒载体

Ad. MLPvp3 直接进行瘤内注射,结果显著限制了肿瘤的生长,表明带有表达凋亡蛋白基因的腺病毒载体是治疗实体肿瘤的强大工具,而瘤内注射是一种较为有效的给药途径。Kuriyama 等<sup>[18]</sup>则将带有 HSV-tk 基因的逆转录病毒载体直接注射进瘤体,同时给予 GCV,单独和重复瘤内注射都取得了满意的效果,肿瘤消退,生存期延长。对于大肝癌,由于药物注射在大肝癌内不宜均匀扩散,注射剂量也受到限制,因此效果不佳,尝试联合经肝动脉给药和瘤内注射可能是一种较好的途径。在用 HSV-tk 基因治疗化学诱导的鼠肝癌模型中,Gerolami<sup>[19]</sup>将两种给药途径(瘤内注射和肝动脉注射)分别给予 Ad. CMVtk 和 Ad. AFPtk 两种基因进行治疗,最后行 MRI 检查进行对比。结果显示,瘤内注射对于直径约 5~8 mm 的肿瘤、肝动脉注射对直径<3 mm 的肿瘤都有很好的缩小瘤体的作用,其中以注射 Ad. AFPtk 效果最好,并且两种给药途径对 HSV-tk/GCV 的毒性作用向非肿瘤组织的扩展都有很好的抑制作用。

脾内注射:脾内注射是一种安全有效的肝癌基因治疗的新途径。其可能机制是 IL-12 激活脾内淋巴细胞,同时脾静脉血液均通过门静脉进入肝脏,脾内产生 IL-12 部分进入肝癌局部直接激活肝癌组织浸润淋巴细胞对肝癌的杀灭作用。Hurford<sup>[20]</sup>在 IL-2 和 IL-4 的联合基因治疗中用到脾内注射途径, Hurford 将携带 IL-2 和 IL-4 的逆转录病毒载体脾内注射转导小鼠实验性肝转移瘤,IL-2 和 IL-4 的表达激发抗肿瘤免疫反应抑制肿瘤生长。Takeuchi 等<sup>[21]</sup>在研究 Ad CEA-N116Y 在肝的胰腺转移癌细胞中的表达、生长抑制、凋亡诱导的实验中亦使用脾内注射的方法,结果表明在肿瘤细胞接种 5 天后进行 Ad CEA-N116Y 的脾内注射能有效地减少转移克隆的数量而没有任何并发症。脾内注射还常用于肝细胞移植基因治疗,经脾注射转染有鼠 IFN- $\gamma$  基因的 BNL CL-2 细胞系的鼠肝细胞(BNL IFN- $\gamma$ )治疗感染日本血吸虫的鼠肝纤维化,各项指标结果显示脾内 IFN- $\gamma$  转染的肝细胞移植可作为治疗肝硬化的一种候选方法,可预防肝癌的发生。

选择哪一种给药途径与肿瘤的类型、血供、基因转移方式、目的基因的治疗原理及其药物动力学有很大关系,总的来说,对于旨在破坏肿瘤组织的自杀基因治疗最好选用选择性的肝动脉灌注而减少周围正常肝组织的破坏,而对于旨在提高全身的抗肿瘤能力及免疫力的某些细胞因子基因治疗,静脉内给药也许更有效。

## 肝癌基因治疗策略

### 1. 免疫基因治疗

针对机体免疫系统对肿瘤的免疫耐受状态,将细胞因子和主要组织相容性抗原、共刺激因子(如 B7 等)基因导入肿瘤或免疫活性细胞,使肿瘤细胞本身的免疫原性增强,机体免疫因子分泌增加,从而增强宿主的抗肿瘤反应。目前应用的细胞因子有 IL-2、IL-12、TNF $\alpha$ 、干扰素、集落刺激因子等。Martinet 等<sup>[17]</sup>通过瘤体内注射携带 IL-12 和 4-1BB 配体基因的重组 AdV,使小鼠肝癌体积显著缩小,其抗肿瘤作用主要是通过 NK 细胞和 CD8+T 细胞实现的。构建了携带粒细胞、巨噬细胞、集落刺激因子和 B70 的载体,体外转化肝癌细胞,其细胞溶解力要强于两者单独作用时的细胞溶解力,鼠的体内研究也证实两者的联合转化增强了 NK 细胞的细胞毒性作用,使鼠抵抗移

植瘤的能力增强。

## 2. 自杀基因治疗

将某些病毒或细菌含有而哺乳动物没有的药物酶基因转入肿瘤细胞内,同时辅以无毒性的药物前体,肿瘤细胞中药物酶基因的表达产物可以将无毒药物前体转化为细胞毒药物,进而影响细胞 DNA 的合成,引起细胞死亡。常用的自杀基因有 HSV-TK 基因,胞嘧啶脱氨酶(CD)基因,嘌呤核苷磷酸化酶(purine nucleoside phosphorylase gene, PNP)基因等。Mohr 等<sup>[2]</sup>用重组 AdV 分别携带 PNP、胸苷激酶(thymidine kinase, TK)基因转染肝细胞系,并分别辅以氟达拉滨、丙氧鸟苷治疗,发现 PNP+氟达拉滨组在抑制肿瘤生长及旁观者效应方面都强于 TK+GCV 组。用同样方法转染 HepG2 和 Hep3B 细胞系时也观察到了同样的结果,发现两者作用机制不同,PNP+氟达拉滨不依赖于 p53 和 Fas-FasL 系统,而 TK+GCV 则依赖于 p53 和 Fas-FasL 系统,介导 HepG2 和 Hep3B 细胞系 FasL 的上调和 HepG2 系 Fas 上调,因而对 HepG2 系的杀伤作用强于 Hep3B 系。

## 3. 癌基因与抑癌基因治疗

癌基因治疗是反义寡核苷酸技术影响癌基因的转录和翻译,关闭其表达。有学者用可表达 c-myc 和 N-ras 基因反义 RNA 的重组逆转录病毒导入肝癌细胞系进行体外研究,结果发现肿瘤细胞生长明显受到抑制。

通过恢复或添加肿瘤细胞中失活或缺乏的抑癌基因,恢复抑癌基因的功能,从而抑制肿瘤的生长和转移,常用 p53、p16、Rb 基因。p53 基因不仅可抑制癌细胞生长,还可诱导其凋亡, p16 基因能阻抑细胞生长于 G1-S 期,但不诱发凋亡, Rb 基因也是一种细胞周期负性调控因子。另有作者<sup>[22]</sup>用携带 p16 基因的重组 RV 分别在体内和体外转染肝癌细胞系 SNU-449,都显著抑制了癌细胞的生长。

## 4. 反义核酸治疗

根据核酸碱基互补配对的规律,设计出能与靶基因特定区域结合的 RNA 或 DNA,与细胞内的核酸相互作用,在转录水平抑制或封闭癌基因的表达,阻断癌细胞内的信号传导,使癌细胞进入正常分化或引起凋亡。构建携带反义细胞周期素 D1 基因 cDNA 的 RV,转染鼠的肝肿瘤细胞,通过反义细胞周期素 D1 mRNA 的表达抑制正义 mRNA 的表达,从而抑制了肿瘤的生长。

## 5. 联合基因治疗

不同的肝癌基因疗法是根据肝癌发病原因、发病过程的各个阶段及肝癌的特殊生物学特性设计的,杀伤的机制和作用途径各不相同,因此不同的基因治疗策略联合应用可相互协同,增强抗肿瘤效果。常采用免疫基因和自杀基因的联合治疗<sup>[23]</sup>,治疗效果都明显优于单个基因治疗的效果。

## 肝癌基因治疗存在的问题及未来发展方向

肝癌的基因诊断和治疗大部分还处于实验室阶段。因此临床应用仍存在着大量问题:①选择真正能反映肝癌生物学行为的目的基因;②基因诊断的结果如何与传统诊治方法相结合;③基因治疗中引入人体内的外源基因如何达到长期稳定及有效的调控,如何来确定;④理想、高效、安全和特异性好的基因治疗载体的开发;⑤基因诊断和治疗的伦理学问题。随着对

肝癌生物学行为的不断认识、高通量研究手段的成熟,肝癌基因谱的确立,有助于得到大量肝癌基因诊断及治疗的特异性目的基因。同时开展设计良好的多中心临床前瞻性研究,确立肝癌的基因分型、分类,把基因治疗与传统治疗相结合,将给肝癌患者提供更好、更合理的治疗方法。

当前肝癌基因治疗的主要发展方向是:①多基因联合治疗:如自杀基因或 p53 抑癌基因与免疫修饰基因联合应用,通过自杀基因或 p53 基因杀伤和诱导肿瘤细胞凋亡,同时导入免疫修饰基因改善肿瘤局部的免疫微环境,进一步增强机体特异性抗肿瘤免疫反应。有作者认为双抑癌基因的联合<sup>[24]</sup>,如新发现的肿瘤抑制基因 PTEN 和 p53 基因的联合,会在肝癌细胞信号转导的不同途径发挥作用,其疗效可能会优于使用单一抑癌基因。②降低机体对腺病毒载体的免疫排斥作用和其毒性,使重组腺病毒载体能重复、多次注射,以增强治疗基因的表达水平。如使用重组腺病毒体时,同时使用 CTLA4 IgG,可明显改善机体对腺病毒的免疫排斥作用;通过基因工程改变腺病毒载体的序列结构,降低其毒性和增强其使用的安全性。③使用增殖腺病毒载体进行肝癌的基因治疗。目前使用增殖腺病毒载体的文献报道逐渐增多。如 CNYX-015 已进入临床 II 期试验<sup>[25]</sup>。通过改构病毒的表面结合蛋白、使用肝癌特异性启动子、选择性缺失病毒在正常细胞中复制所必须基因等。使增殖腺病毒能在肿瘤细胞中增殖,而不能在正常细胞中增殖,可明显增强肿瘤细胞的感染效率。CNYX-015 增殖腺病毒的基本作用原理是使腺病毒 E1B55kD 的蛋白缺失。从而使该载体能在 p53 基因异常的肿瘤细胞中增殖。Khuri 等<sup>[25]</sup>使用 CNYX-015 治疗复发的头颈部肿瘤,治疗方法是 CNYX-015 肿瘤局部注射加常规静脉化疗,结果 30 例病例中有 25 例肿瘤缩小,其中 63% 的病例肿瘤缩小一半以上,27% 病例肿瘤完全消失,36% 病例肿瘤部分消失,观察 6 个月未见缩小的肿瘤继续生长,而对照组肿瘤则继续生长,活检见肿瘤组织出现坏死,而正常组织未见腺病毒复制或坏死。④基因治疗与放疗、化疗、热疗相结合的综合治疗方案。肿瘤的发生、发展是多基因、多因素参与的复杂过程,因此强调综合治疗、联合治疗。已有文献报道<sup>[26]</sup>,肿瘤的基因治疗与化疗、放疗相结合,其疗效明显优于单一使用基因治疗。⑤使用免疫增强因子,如 GM-CSF、IL-12、B7-1 等。已实验证实多种免疫增强基因所修饰的肝癌疫苗中,以 IL-12 的免疫修饰作用最强<sup>[27]</sup>。且与血管生成抑制剂有明显的协同抗肝癌作用。⑥寻找新的肝癌特异性转录调控元件,或新的肝癌特异性抗原或特异性表达蛋白。Wands 等<sup>[28]</sup>利用抗体库已经找几个新的肝癌特异性表达抗原,因此有可能找到新的特异性更强的转录调控元件。⑦寻找新的病毒表达载体,如使用 LuIII 等分子量较小的自主细小病毒表达载体,插入肝癌特异性启动子后,能在肝癌细胞中特异性表达。HIV 病毒载体目前研究也较热,有希望成为替代腺病毒的基因治疗载体。⑧寻找新的肝癌相关基因,尤其是进一步明确肝癌的细胞信号传递机制。当前已有此类型的药物应用于临床,如多吉美即甲苯磺酸索拉非尼片,一种小分子、多激酶靶点生物药,具有抑制肿瘤细胞增殖和血管生长的作用,临床研究已证实多吉美具有广泛抗肿瘤(包括肝癌、黑色素瘤和肺癌等)作用<sup>[29,30]</sup>。然而,多吉美治疗 MRCC 的最佳剂量、与其他药物联用及对早期 RCC 的疗效,还需要进一步研究证实<sup>[31]</sup>。⑨目前 microR-

NA 是基因诊断与治疗的热点,有可能是打开基因治疗难题的一把新钥匙。microRNA 是一类调控基因表达的非编码小 RNA,参与多种生物学信号通路的调节<sup>[32]</sup>,组织或血清中 microRNA 的异常表达与多种人类恶性肿瘤密切相关<sup>[33]</sup>。研究发现,肿瘤细胞与正常组织来源细胞间 microRNA 表达谱具有明显差异,推测 microRNA 在肿瘤形成过程中可能扮演着重要的角色<sup>[34]</sup>。而且,microRNA 的异常表达与多种癌症的发生密切相关,它可能作为一组新的致癌基因或抑癌基因<sup>[35]</sup>。通过敲除过表达的 microRNA 或者在癌细胞中表达沉默的 microRNA 可以导致肿瘤细胞的死亡,因此 microRNA 可以作为治疗的靶位点<sup>[36]</sup>。miRNAs 在基因表达调控网络中起着重要的作用<sup>[37]</sup>,但由于对其的研究都只是理论上的,而且还存在一些问题有待解决,如 miRNA 自身的表达和功能受到哪些因素的调控;如何精确预测 miRNA 及其靶基因;以及 miRNA 与靶基因相互作用过程中所参与的其他基因和酶类有哪些变化等。相信这些问题的解决将进一步理解 miRNA 在生物发展中的作用,并为利用 miRNA 进行临床诊断和治疗提供新的依据。

#### 参考文献:

- [1] Hwang SH, Hayashi K, Takayama K, et al. Liver-targeted gene transfer into a human hepatoblastoma cell line and in vivo by steryl-glucoside-containing cationic liposomes [J]. *Gene Ther*, 2004, 8(16):1276-1280.
- [2] Mohr L, Yoon SK, Eastman SJ, et al. Cationic liposome-mediated gene delivery to the liver and to hepatocellular carcinomas in mice [J]. *Hum Gene Ther*, 2005, 12(7):799-809.
- [3] Lee TK, Han JS, Fan ST, et al. Gene delivery using a receptor-mediated gene transfer system targeted to hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Cancer*, 2006, 93(3):393-499.
- [4] Barzon L, Pacenti M, Taccaliti A, et al. A pilot study of combined suicide/cytokine gene therapy in two patients with endstage anaplastic hyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 90(5):2831-2834.
- [5] Choi SC, Kim KD, Kim JT, et al. Expression of human NDRG2 by myeloid dendritic cells inhibits down-regulation of activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM) and contributes to maintenance of T cell stimulatory activity [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(1):89-98.
- [6] Nagao S, Kuriyama S, Okuda H, et al. Adenovirus-mediated gene transfer into tumors: evaluation of direct readministration of an adenoviral vector into subcutaneous tumors of immunocompetent mice [J]. *Int J Oncol*, 2005, 18(1):56-75.
- [7] Brown GR, Lee EL, E-Hayek J, et al. IL2122 independent LIGHT signaling enhances MHC class II disparate CD4+ T cell alloproliferation, IFN $\gamma$  responses, and intestinal graft-versus-host disease [J]. *J Immunol*, 2005, 174(27):4688-4695.
- [8] Cai G, Anumant han A, Brown JA, et al. CD160 inhibits activation of human CD4+ T cells through interaction with herpesvirus entry mediator [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(2):176-185.
- [9] Donsante A, Vogler C, Muzyczka N, et al. Observed incidence of tumorigenesis in long-term rodent studies of rAAV vectors [J]. *Gene Ther*, 2001, 8(17):1343-1346.
- [10] ZHANG Min, CUI Jun-feng, YIN Yu -ji, et al. Biomimetic modification of phosphonized chitosan membrane [J]. *Chemical J Chinese Universities*, 2005, 26(3):550-553.
- [11] Gonda K, Fowler J, Katoku-Kikyo N, et al. Reversible disassembly of somatic nucleoli by the germ cell proteins FRGY2a and FRGY2b [J]. *Nat Cell Biol*, 2006, 5(3):205-210.
- [12] Tbp N, Worgall S, Hackett NR, et al. "Pro-drug" gene therapy: intravenous administration of an adenoviral vector expressing the E. coli cytosine deaminase gene and systemic administration of 5-fluoro-cytosine suppresses growth of hepatic metastasis of colon carcinoma [J]. *Gene Ther*, 2006, 5(4):507-513.
- [13] Li H, Griscelli F, Lindenmeyer F, et al. Systemic delivery of anti-angiogenic adenovirus Adm ATF induces liver resistance to metastasis and prolongs survival of mice [J]. *Human Gene Ther*, 2005, 10(18):3045-3053.
- [14] Humrich JY, Morbach H, Undeutsch R, et al. Homeostatic imbalance of regulatory and effector T cells due to IL-2 deprivation amplifies murine lupus [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(1):204-209.
- [15] Qian C, Idoate M, Bilbao R, et al. Gene transfer and therapy with adenoviral vector in rats with diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma [J]. *Hum Gene Ther*, 2006, 8(3):349-358.
- [16] Hall FL, Liu L, Zhu NL, et al. Molecular engineering of matrix-targeted retroviral vectors incorporating a surveillance function inherent in von Willebrand factor [J]. *Human Gene Ther*, 2009, 7(6):983-993.
- [17] Pietersen AM, van der Eb MM, Rademaker HJ, et al. Specific tumor-cell killing with adenovirus vectors containing the apoptin gene [J]. *Gene Ther*, 2008, 6(5):882-892.
- [18] Kuriyama S, Masui K, Kikukawa M, et al. Complete cure of established murine hepatocellular carcinoma is achievable by repeated injections of retroviruses carrying the herpes simplex virus thymidine kinase gene [J]. *Gene Ther*, 2004, 6(4):525-533.
- [19] Gerolami R, Cardoso J, Lewin M, et al. Evaluation of HSV-TK gene therapy in a rat model of chemically induced hepatocellular carcinoma by intratumoral and intrahepatic artery routes [J]. *Cancer Res*, 2007, 60(4):993-1001.
- [20] Hurford RK Jr, Dranoff G, Mulligan RC, et al. Gene therapy of metastatic cancer by in vivo retroviral gene targeting [J]. *Nat Genet*, 2001, 10(4):430-435.
- [21] Takeuchi M, Shichinohe T, Semaru N, et al. The dominant negative H-ras mutant, N116Y, suppresses growth of metastatic human pancreatic cancer cells in the liver of nude mice [J]. *Gene Ther*, 2004, 7(6):518-526.
- [22] Martinet O, Ermekova V, Qiao JQ, et al. Immunomodulatory gene therapy with interleukin 12 and 4-1BB ligand: long-term remission of liver metastases in a mouse model [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 92(11):931-936.
- [23] Krarner MG, Barajas M, Razquin N, et al. In vitro and in vivo comparative study of chimeric liver-specific promoters [J]. *Mol Ther*, 2003, 7(3):375-385.
- [24] Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor related genes in the development and progression of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 12(2):192.
- [25] Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly L, et al. A controlled trial of intratumoral CNXY-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with re-

- current head and neck cancer[J]. Gene Ther, 2008, 6(8): 879-885.
- [26] Barzon L, Pacenti M, Tacaliti A, et al. A pilot study of combined suicide/cytokine gene therapy in two patients with endstage anaplastic thyroid carcinoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(5): 2831-2834.
- [27] Chen X, Han S, Wang S, et al. Interactions of IL-12A and IL-12B polymorphisms on the risk of cervical cancer in chinese women[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(1): 400-405.
- [28] Wands JR, Lawaissiere L, Moradpour D, et al. Immunological approach to hepatocellular[J]. J Viral hepar, 2008, 4(1): 60-74.
- [29] Abou-A1fa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patient s with advanced hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(26): 4293.
- [30] Eisen T, Ahmad T, Flaherty KT, et al. Sorafenib in advanced melanoma: a phase II randomised discontinuation rial analysis[J]. Br J Cancer, 2006, 95(5): 581.
- [31] Gatzermeler U, Blumenschein G, Fosella F, et al. Phase II trial of single-agent sorafenib in patients with advanced non small cell lung carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(Suppl): 7002.
- [32] OHara SP, Mott JL, Splinter PL, et al. MicroRNAs: Key modulators of posttranscriptional gene expression[J]. Gastroenterology, 2009, 136(1): 17-25.
- [33] Zhang B, Pan X, Cobb GP, et al. MicroRNAs as oncogenes and tumor suppressors[J]. Dev Biol, 2009, 302(1): 1-12.
- [34] Brudckner B, Stresemann C, Kuner R, et al. The human let-7a-3 locus contains an epigenetically regulated microRNA gene with nocogenic function[J]. Cancer Res, 2007, 67(10): 1419-1423.
- [35] Calin GA, Sevignani C, Dumitru CD, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic region involved in cancers[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 101(9): 2999-3004.
- [36] Weiler J, Hunziker J, Hall J. Anti-miRNA oligonucleotides (AMOs): ammunition to target miRNAs implicated in human disease[J]. Gene Therpy, 2006, 13(3): 496-502.
- [37] Yin JQ, Jiang L. MiRNA-directed gene intertalk[J]. Chin Acad Forum, 2008, 11(20): 1-4.

(收稿日期:2010-07-02 修回日期:2010-08-10)

## 中华医学会第十八次全国放射学学术会议征文通知

中华医学会第十八次全国放射学学术会议定于 2011 年 10 月 13 日~17 日在河南省郑州市国际会展中心举行。届时将有众多的国际、国内的著名专家到会作专题学术报告,并进行多种形式的学术交流。入选论文将编入会议《论文汇编》,优秀论文将推荐在《中华医学会杂志》及《中华放射学杂志》刊用。欢迎广大同仁踊跃投稿参会。

现将会议征文的有关事项通知如下:

### 一、征文内容

1. 常规及数字 X 线成像的临床应用
2. CT, MRI 及其新技术应用与基础研究
3. 分子影像学
4. 介入放射诊疗技术应用及研究
5. PACS, RIS 系统的应用经验
6. 影像技术与图像后处理
7. 比较影像学及循证医学影像学
8. 与影像诊断及介入放射相关的护理经验

### 二、征文要求

1. 本次会议全部采用网上投稿。登录大会网站 [www.chinaradiology.org](http://www.chinaradiology.org), 实名注册投稿
2. 恕不接受信函、传真、软盘和 Email 投稿
3. 应征论文必须具有科学性、先进性、实用性, 重点突出; 文字力求准确、精练、通顺, 摘要中不要附图表。根据网上投稿要求, 分别按目的、方法、结果和结论四部分填写三、此次会议拟授予国家级 I 类继续医学教育学分 8 分, 项目编号为 2011-09-01-109(国)。

### 四、会议地点: 河南省郑州市国际会展中心

五、联系人: 中华医学会 黄莉 010-85158141

河南省医学会 张晓伟 13783507799

郑州大学第一附属医院 程敬亮 13603863860

(中华医学会学术会务部 中华医学会放射学分会 河南省医学会)