

## 胃癌患者免疫功能状态研究

李 健<sup>1</sup>, 顾 玮<sup>1</sup>, 胡梅洁<sup>2</sup>, 孙 颖<sup>1</sup>, 王 吉<sup>1</sup>, 张叶丽<sup>2</sup>

**[摘要]** 目的:探讨胃癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3、CD4 和 CD8)和血清白细胞介素-12(IL-12)、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)水平的变化及其与胃癌临床病理的关系。方法:应用流式细胞术和酶联免疫吸附试验检测 80 例胃癌患者手术前外周血 CD3、CD4、CD8 和血清 IL-12、sIL-2R 的水平,并以 30 例健康体检者为对照组。结果:胃癌患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均明显低于正常对照组( $P < 0.01$ );胃癌患者血清 IL-12 水平低于正常对照组( $P < 0.01$ ),而血清 sIL-2R 水平高于正常对照组( $P < 0.01$ )。胃癌患者 T 淋巴细胞亚群及血清 IL-12 和 sIL-2R 的改变与胃癌组织病理学类型、细胞分化程度无关,而与浸润程度有关。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 与血清 IL-12 和 sIL-2R 之间存在显著相关性( $P < 0.05$ )。结论:胃癌患者外周血 CD3、CD4、CD8 和血清 IL-12 和 sIL-2R 水平可作为研究胃癌的发生、发展和转移的重要免疫学指标。

**[关键词]** 胃肿瘤;免疫,细胞;T 淋巴细胞亚群;白细胞介素-12;可溶性白细胞介素-2 受体

**[中国图书资料分类法分类号]** R 735.2;R 392.12 **[文献标识码]** A

## Analysis of the immunologic function in patients with gastric cancer

Li Jian<sup>1</sup>, GU Wei<sup>1</sup>, HU Mei-jie<sup>2</sup>, SUN Ying<sup>1</sup>, WANG Ji<sup>1</sup>, ZHANG Ye-li<sup>2</sup>

(1. Department of Gastroenterology, Luwan Branch Ruijin Hospital, Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200020;

2. Department of Gastroenterology, Ruijin Hospital, Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the association of T-lymphocyte subsets and serum IL-12/sIL-2R levels with the clinicopathological factors in patients with gastric cancer. **Methods:** T-lymphocyte subsets and serum IL-12/sIL-2R levels in 80 patients with gastric cancer and 30 healthy controls were detected by immunofluorescence and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** The CD3<sup>+</sup> T cells, CD4<sup>+</sup> T cells and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in the blood samples from the gastric cancer group were obviously lower than those from the control group ( $P < 0.01$ ); the IL-12 level in patients with gastric cancer was lower and the IL-2R level higher compared to that in the control ( $P < 0.05$ ). This changes were related to the tumor depth but not the histological types or the cell differentiation of the tumor. There was a significant correlation between serum IL-12/sIL-2R levels and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** The T-lymphocyte subsets and serum IL-12/sIL-2R levels can be used as an important immunology index of the genesis, development and metastasis of the gastric cancer.

**[Key words]** stomach neoplasms; immunity, cellular; T-lymphocyte subsets; interleukin-12/soluble; interleukin-2 receptor

胃癌是一种全身性疾病,随着肿瘤的不断发展和

转移,机体的免疫功能也受到不断干扰和破坏。外周血中 T 淋巴细胞主要分为 CD4 和 CD8 两类,CD4 可促进效应细胞的抗肿瘤作用,CD8 主要起免疫抑制作用。这两类细胞相互制约,共同维持机体免疫系统的平衡<sup>[1]</sup>。白细胞介素-12(IL-12)在肿瘤免疫监视机制中处于免疫应答的关键位置,它与细胞膜上的 IL-2 受体结合后使 T 细胞活化而发挥抗肿瘤

[收稿日期] 2009-03-17

[作者单位] 1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院 消化内科,上海 200020;2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院 消化内科,上海 200025

[作者简介] 李 健(1959-),男,主任医师。

- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. 中国当代儿科杂志,2005,7(2):97-98.
- [5] Pichiale P, Chávez JC, Xu K, et al. Vascular endothelial growth factor upregulation in transient global ischemia induced by cardiac arrest and resuscitation in rat brain[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1999, 74(1-2):83-90.
- [6] Wang Y, Jin K, Mao XO, et al. VEGF-overexpressing transgenic mice show enhanced post-ischemic neurogenesis and neuromigration[J]. J Neurosci Res, 2007, 85(4):740-747.
- [7] Mark KS, Davis TP. Cerebral microvascular changes in permeability and tight junctions induced by hypoxia-reoxygenation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 282(4):H1485-H1494.
- [8] Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain[J]. J Clin Invest, 2000, 106(7):829-838.
- [9] Slevin M, Krupinski J, Slowik A, et al. Serial measurement of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- $\beta$  1 in serum of patient with acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2000, 31(8):1863-1870.
- [10] 李艳芝,魏金铠,杜长江,等. 缺氧缺血性脑病新生儿血清血管内皮生长因子动态变化及其临床意义[J]. 实用儿科临床杂志,2006,21(12):749-750.
- [11] 黄明夏,龙熙德,方珍珠,等. 新生儿缺氧缺血性脑病与血管内皮生长因子水平的临床观察[J]. 中国优生与遗传杂志,2007,15(9):27-29.

作用。当 IL-12 与血清中可溶性白细胞介素-2 受体 (sIL-2R) 结合, 后者作用类似封闭因子, 抑制 T 细胞增殖, 降低机体免疫功能<sup>[2]</sup>。本研究应用流式细胞术和酶联免疫吸附试验 (ELISA) 对胃癌患者手术前外周血 T 淋巴细胞亚群 (CD3、CD4 和 CD8) 和 IL-12、sIL-2R 的水平进行测定, 以探讨其与胃癌临床病理的关系和意义。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 (1) 胃癌组: 2006 年 9 月至 2007 年 11 月上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院收治的胃癌住院患者 80 例, 其中男 56 例, 女 24 例; 年龄 27 ~ 88 岁。均进行标准的肿瘤根治术, 术前均无感染性疾病及免疫系统性疾病, 未接受放、化疗; 术后均无并发症。80 例均经手术及病理证实, 且术前、术中、术后未给予其他抗肿瘤药物。按照肿瘤细胞浸润胃壁深度分期<sup>[3]</sup>, 其中 T1 期 10 例, T2 期 15 例, T3 期 32 例, T4 期 23 例。根据胃癌细胞分化程度和病理类型分组, 其中分化型 24 例, 差分化型 56 例, 前者包括管状腺癌 24 例, 后者包括低分化腺癌 33 例, 黏液腺癌 7 例 (由于未见有“黏液腺癌”分化程度的文献报道, 本研究将这 7 例归为差分化型一组统计, 7 例肉眼均为溃疡浸润型, 部分伴有远处转移), 印戒细胞癌 16 例。(2) 正常对照组: 选取同期健康体检者 30 名, 其中男 17 名, 女 13 名; 年龄 28 ~ 76 岁。两组性别和年龄均具可比性。

1.2 观察指标 胃癌患者于入院后第 2 天空腹抽取静脉血 6 ml, 分置 2 管中, 1 份 EDTA 抗凝, 用于检测外周血 T 细胞亚群; 另 1 份分离血清置 -70 °C 冻存, 待测 IL-12 和 sIL-2R 水平。

1.2.1 外周血 T 细胞亚群的测定 外周静脉血中加入 CD3-TC/CD4-PE/CD8-FITC 标记抗体 (Beckman Coulter 公司) 5  $\mu$ l, 暗处室温孵育 15 min, 以细胞裂解液 (CAL-LYSE 溶解液, Caltag Laboratories) 溶解红细胞, 待溶血后洗涤, 在流式细胞仪 (Becton Dickinson, USA) 上检测 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 细胞计数。

1.2.2 血清 IL-12 和 sIL-2R 的测定 采用 ELISA 测定 (BioSource 公司) 进行检测, 操作步骤严格按照

试剂盒说明书进行, 于酶标仪 450 nm 处读取吸光度 (A) 值, 绘制标准曲线计算出对应浓度。

1.3 统计学方法 采用方差分析和 *q* 检验及 *t* (或 *t'*) 检验。

## 2 结果

2.1 胃癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和血清 IL-12、sIL-2R 水平 胃癌组术前 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T 细胞数, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、血清 IL-12 含量均明显低于正常对照组 ( $P < 0.01$ ), 而血清 sIL-2R 含量高于正常对照组 ( $P < 0.05$ ), 两组 CD8<sup>+</sup>T 细胞数无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

2.2 外周血 T 淋巴细胞亚群和血清 IL-12、sIL-2R 含量与肿瘤分期的关系 与对照组相比, 胃癌肿瘤局限于黏膜层内 (T1 期) 患者 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T 细胞数, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、血清 IL-12 和 sIL-2R 含量差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 侵及浆膜层以外 (T2 ~ T4 期) 胃癌患者表现为 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T 细胞减少, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 下降, IL-12 水平下降, sIL-2R 水平上升, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), CD8<sup>+</sup>T 细胞无明显改变 ( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

2.3 外周血 T 淋巴细胞亚群和血清 IL-12、sIL-2R 含量与肿瘤病理类型的关系 胃癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和血清 IL-12、sIL-2R 含量与肿瘤病理类型均无明显的直接关系 ( $P > 0.05$ ) (见表 3)。

2.4 外周血 T 淋巴细胞亚群和 IL-12、sIL-2R 含量与肿瘤细胞分化程度的关系 胃癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群和血清 IL-12、sIL-2R 含量与肿瘤细胞分化程度均无明显的直接关系 ( $P > 0.05$ ) (见表 4)。

2.5 血清 IL-12、sIL-2R 含量与 CD4/CD8 之间相关性分析 血清 IL-12 含量与 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 之间存在明显的正相关关系 ( $r = 0.78, P < 0.01$ ), sIL-2R 含量与 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 之间存在明显的负相关关系 ( $r = -0.80, P < 0.01$ )。

## 3 讨论

胃癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一。在我国胃癌的发病率有逐年增高的趋势<sup>[4,5]</sup>。肿瘤的

表 1 两组 T 淋巴细胞亚群 (%) 和血清 IL-12 (pg/ml)、sIL-2R (pg/ml) 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	IL-12	sIL-2R
对照组	30	71.07 $\pm$ 3.38	36.67 $\pm$ 2.29	24.90 $\pm$ 1.47	1.48 $\pm$ 0.12	72.38 $\pm$ 3.89	163.68 $\pm$ 38.82
胃癌组	80	59.69 $\pm$ 6.59	29.85 $\pm$ 4.66	25.53 $\pm$ 2.97	1.18 $\pm$ 0.19	53.75 $\pm$ 9.69	279.20 $\pm$ 65.49
<i>t'</i>	—	11.84	10.21	0.94	9.83	14.38	11.34
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 对照组与胃癌组各期 T 淋巴细胞亚群 (%) 和 IL-12 (pg/ml)、sIL-2R (pg/ml) 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	n	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	IL-12	sIL-2R
对照组	30	71.07 ± 3.38	36.67 ± 2.29	24.90 ± 1.47	1.48 ± 0.12	72.38 ± 3.89	163.68 ± 38.82
T1 期	10	68.80 ± 3.39	37.60 ± 1.43	24.90 ± 1.47	1.49 ± 0.16	71.92 ± 2.06	163.39 ± 11.46
T2 期	15	63.80 ± 5.76**	33.07 ± 3.47**	25.30 ± 2.11	1.26 ± 0.16**	64.60 ± 5.25**	215.65 ± 46.89**
T3 期	32	59.41 ± 4.23**	29.34 ± 2.25**	26.59 ± 3.52	1.16 ± 0.11**	50.60 ± 2.32**	303.46 ± 16.78**
T4 期	23	53.43 ± 3.86**	25.09 ± 1.99**	24.96 ± 2.60	1.00 ± 0.09**	44.45 ± 4.01**	337.58 ± 16.86**
F	—	70.92	103.56	2.31	64.88	277.70	168.99
P	—	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01
MS <sub>组内</sub>	—	16.969	5.554	6.450	0.015	13.176	863.319

q 检验:与对照组比较 \*\*P<0.01

表 3 不同病理类型胃癌患者 T 淋巴细胞亚群 (%) 和 IL-12 (pg/ml)、sIL-2R (pg/ml) 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

病理类型	n	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	IL-12	sIL-2R
管状腺癌	24	59.46 ± 6.51	29.96 ± 4.43	24.93 ± 2.72	1.20 ± 0.18	54.67 ± 9.09	275.03 ± 63.65
低分化腺癌	33	59.21 ± 6.08	29.06 ± 4.64	26.18 ± 3.33	1.12 ± 0.21	52.32 ± 10.18	293.31 ± 56.39
黏液腺癌	7	61.90 ± 9.29	31.40 ± 6.13	25.40 ± 2.27	1.23 ± 0.21	59.32 ± 13.62	251.29 ± 89.21
印戒细胞癌	16	59.62 ± 6.08	30.46 ± 3.99	25.08 ± 2.90	1.22 ± 0.15	54.88 ± 20.51	273.13 ± 68.96
F	—	0.33	0.69	0.96	1.55	0.63	1.05
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
MS <sub>组内</sub>	—	42.500	21.113	8.975	0.036	166.311	4131.813

表 4 不同分化程度胃癌患者 T 细胞亚群 (%) 和 IL-12 (pg/ml)、sIL-2R (pg/ml) 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分化程度	n	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	IL-12	sIL-2R
分化型	24	59.46 ± 6.51	29.96 ± 4.43	24.92 ± 2.72	1.20 ± 0.18	53.67 ± 8.25	275.03 ± 63.65
差分化型	56	59.79 ± 6.69	29.80 ± 4.80	25.79 ± 3.06	1.16 ± 0.20	54.32 ± 11.06	281.12 ± 66.75
t	—	0.20	0.14	1.20	0.84	0.26	0.38
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

发生、发展与肿瘤宿主的免疫状态密切相关,宿主的免疫功能状态在肿瘤的发生、发展过程中不断的相互影响,双方各种因素的消长对病情发展变化和预后起着重要作用。

恶性肿瘤患者普遍存在免疫抑制,主要是免疫系统不能有效识别、排斥和消灭肿瘤细胞。机体抗肿瘤免疫的主要方式是细胞免疫,T 淋巴细胞是一类介导细胞免疫功能的免疫活性细胞,外周血中 T 淋巴细胞占淋巴细胞总数的 65%~70%。CD3<sup>+</sup>T 细胞数量代表机体总的 T 细胞数量,T 细胞亚群是机体免疫系统内功能最重要的一大细胞群,分为辅助性 T 淋巴细胞(CD4)和抑制性/细胞毒性 T 淋巴细胞(CD8)。机体正常的免疫应答有赖于 T 细胞亚群的相互作用。CD4<sup>+</sup>T 协调 B 细胞分化产生抗体,CD8<sup>+</sup>T 细胞抑制抗体的合成、分泌及 T 细胞的增殖,两者的稳态维持着机体正常的免疫应答。在正常情况下,CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的比值为 1.4~2.5<sup>[6]</sup>。当机体发生病变时,该比值会发生相

应的变化。若其比值 >2.5,表明细胞免疫功能处于“过度活跃”状态,容易出现自体免疫反应;比值 <1.4 一般被称为“免疫抑制”状态,常见于免疫缺陷病、恶性肿瘤、某些病毒感染以及自体免疫性疾病;比值降低到 1.0 以下时称为“倒置”,是较为明显的免疫抑制。

本研究结果显示,胃癌患者与正常人相比较,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 细胞数明显减少,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 下降,说明胃癌患者的免疫功能出现不同程度的抑制。与健康对照组相比,胃癌肿瘤位于黏膜层及黏膜下层(T1 期)患者 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T 细胞数,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 无明显改变,这可能与该期患者肿瘤局限,免疫抑制主要表现在局部有关。随着胃癌患者病情的发展,肿瘤细胞侵及至浆膜层以外甚至邻近器官的胃癌患者(T2~T4 期)表现为 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T 细胞减少,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 下降(P<0.05),T4 期患者甚至出现了 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 倒置。这说明患者外周血 T 细胞免疫功能显著下降,即随着肿瘤侵及肌层及浆膜,其

免疫功能越差,提示病情在不断扩散、进展。本研究还根据肿瘤细胞恶性程度和细胞分化程度分组,比较胃癌患者各项免疫学指标均无差异( $P > 0.05$ )。可见胃癌患者免疫状态主要与胃癌浸润深度有关,而与肿瘤细胞恶性程度的高低及外周血细胞免疫状态无明显直接关系。造成中晚期胃癌患者外周血 T 细胞免疫功能低下的原因可能是肿瘤在发生、发展的过程中分泌大量的免疫抑制因子(TDSF)有关<sup>[7]</sup>。TDSF 可广泛抑制杀伤细胞的活性,直接削弱机体内自然杀伤细胞(NK 细胞)、淋巴因子激活的杀伤细胞等杀伤细胞的活性,同时在肿瘤抗原的刺激下,脾细胞免疫抑制细胞前体被激活,分泌免疫抑制因子,从而导致胃癌患者免疫功能低下<sup>[8]</sup>。胃癌患者外周血 CD8<sup>+</sup>T 细胞数与正常对照组相比无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明可能是因为 CD4<sup>+</sup>T 的明显抑制导致了 CD3<sup>+</sup>细胞数减少和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>下降,提示 CD4<sup>+</sup>T 可能较 CD8<sup>+</sup>T 反映更灵敏,能更早地反应机体的免疫功能状态。

CD4<sup>+</sup>T 细胞为免疫应答的主要反应细胞,活化后增殖并分化为效应辅助细胞(CD4<sup>+</sup>Th),Th1 和 Th2 细胞是 CD4 辅助 T 细胞(CD4<sup>+</sup>Th)的两个功能亚群<sup>[9]</sup>,分别主导机体的细胞免疫反应和体液免疫反应。机体 Th1 和 Th2 平衡状况失调,可导致肿瘤的发生、细菌病毒感染,并与自身免疫病、变态反应性疾病和移植排斥反应等有关<sup>[8]</sup>。Romagnani<sup>[10]</sup>认为 Th1 和 Th2 来自一个共同的前体细胞,这种前体细胞可能属于尚未接受抗原刺激的静止细胞,被称为 Th0。Abehsira-Amar 等<sup>[11,12]</sup>的研究发现 IL-12 可使 Th0 向 Th1 转化,随后 Th1 细胞开始合成和分泌 IL-2、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等细胞因子,IL-2 可以刺激 NK 细胞或细胞毒性 T 淋巴(CTL 细胞)的杀伤活性<sup>[13]</sup>,IFN- $\gamma$  具有较强的抗肿瘤和免疫调节作用,而 TNF- $\alpha$  可直接造成肿瘤细胞的凋亡,使瘤细胞 DNA 断裂、细胞萎缩死亡。这表明如果机体 Th1 型细胞占优势时将处于良好的抗肿瘤状态。一旦 Th1 向 Th2 偏移,失去这种优势,机体的抗肿瘤免疫将受到严重干扰。在 Th1 细胞分泌的细胞因子中,IL-2 是引起 T 细胞增殖的主要细胞因子,是使 T 细胞激活并进入细胞分裂的关键成分。IL-2 受体以位于细胞膜上的膜白介素 2 受体(mIL-2R)和溶于血清中的 sIL-2R 两种形式存在<sup>[14]</sup>。sIL-2R 与 mIL-2R 都同时具有结合 IL-2 的位点,但与 IL-2 结合后产生的效应却不同。正常情况下,IL-2 与 mIL-2R 结合后使 T 细胞活化而发挥正常免疫功能。而 sIL-2R 与 IL-2 结合后减少游离 IL-2 的浓度,阻断 IL-2 与 mIL-2R 结合,作用类似封闭因子,抑制 T 细胞增殖,降低机

体免疫功能,是一种重要的免疫抑制因子<sup>[2]</sup>。

本研究结果显示,胃癌患者血清 IL-12 水平较为低下,而血清 sIL-2R 的增高表明游离 IL-2 的低下,IL-2 和 IL-12 的低下又与 T 细胞功能不足有关。根据本研究相关性分析,血清 IL-12 降低和 sIL-2R 的增高常伴有 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>降低,三者之间具有显著的相关性,可见三者之间相互作用导致机体免疫功能严重低下,使肿瘤逃脱宿主的免疫反应。

胃癌患者术前细胞免疫功能明显低下,肿瘤在不同发展阶段均有相应的免疫功能变化,监测肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞亚群、IL-12 和 sIL-2R 水平可以为临床提供诊断和治疗的参考依据,其指标的高低可协助临床医生判断疾病的进展程度。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] 陈蔚峰.肿瘤免疫学[M].第3版.北京:人民卫生出版社,2002:203-215.
- [2] Lissoni P, Barni S, Rovelli F, et al. The biological significance of soluble interleukin-2 receptor in solid tumor[J]. Eur J Cancer, 1990, 26(1):33-36.
- [3] Papachristou DN, Shiu MH. Management by *en bloc* multiple organ resection of carcinoma of the stomach invading adjacent organs[J]. Surg Gynecol Obstet, 1981, 152(4):483-487.
- [4] 詹友庆,李威,孙晓卫,等.胃癌外科治疗的远期疗效研究[J].中华外科杂志,2005,43(17):1109-1113.
- [5] 詹友庆,李威,孙晓卫,等.影响根治术后胃癌的多因素分析[J].癌症,2005,24(5):596-599.
- [6] Yasutomo K. The cellular and molecular mechanism of CD4/CD8 lineage commitment[J]. J Med Invest, 2002, 49(1-2):1-6.
- [7] Chattopadhyay S, Chakraborty NG, Mukherji B. Regulatory T cells and tumor immunity[J]. Cancer Immunol Immunother, 2005, 54(12):1153-1161.
- [8] Jasnis MA, Eljan AM, Oisgold-Daga S. Regulation of tumor growth by soluble spleen factor: effect of tumor resection[J]. J Surg Oncol, 1987, 35(2):139-145.
- [9] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. J Immunol, 1986, 136(7):2348-2357.
- [10] Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more[J]. Immunol Today, 1991, 12(8):256-257.
- [11] Abehsira-Amar O, Gibert M, Jolij M, et al. IL-4 plays a dominant role in the differential development of Th0 into Th1 and Th2 cells[J]. J Immunol, 1992, 148(12):3820-3829.
- [12] Tsung K, Meko JB, Peplinski GR, et al. IL-12 induces T helper1-directed antitumor response[J]. J Immunol, 1997, 158(7):3359-3365.
- [13] 朱迅.免疫学新进展[M].北京:人民卫生出版社,2002:251-494.
- [14] Loughnan MS, Sanderson CJ, Nossal GJ. Soluble interleukin 2 receptors are released from the cell surface of normal murine B lymphocytes stimulated with interleukin 5[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988, 85(9):3115-3119.