

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.011

· 临床研究 ·

携带非 A5.1 型 MHC-I 类相关分子 A 穿膜区等位基因中晚期食管癌患者对 NK 细胞免疫治疗的敏感性高

周智锋¹, 王玲¹, 林万松¹, 陈淑萍¹, 李洁羽¹, 叶韵斌¹, 郑庆丰^{1,2} (1. 福建省肿瘤医院 肿瘤免疫学研究室 福建医科大学 附属肿瘤医院 福建省肿瘤转化医学重点实验室, 福建 福州 350014; 2. 福建省肿瘤医院 胸外科, 福建 福州 350014)

[摘要] **目的:**探讨非 A5.1 型 MHC-I 类相关分子 A (MHC class I-related molecules A, MICA) 穿膜区等位基因对中晚期食管癌患者术后化疗联合 NK 细胞免疫治疗疗效的影响。**方法:**选取福建省肿瘤医院 2013 年 4 月至 2015 年 10 月收治的中晚期 (TNM III-IVa 期) 食管癌患者 152 例, 均在姑息性手术后行全身化疗, 根据患者 MICA 穿膜区等位基因是否为 A5.1 分为 4 组: (1) A5.1 化疗 + NK 细胞治疗 (A5.1 + NK) 组; (2) A5.1 单纯化疗 (A5.1) 组; (3) 非 A5.1 化疗 + NK 细胞治疗 (noA5.1 + NK) 组; (4) 非 A5.1 单纯化疗 (noA5.1) 组, 观察各组患者临床疗效。构建食管癌组织标本 MICA 等位基因 A5.1 的真核表达载体 pTE-1A5.1, 转染食管癌 TE-1 细胞株; Western blotting 检测 pTE-1A5.1 转染对 TE-1 细胞 MICA 蛋白表达的影响, LDH 法检测 TE-1 细胞转染 pTE-1A5.1 前后对 NK 细胞杀伤敏感性的变化, ELISA 法检测食管癌患者血清可溶性 MICA 及转染 pTE-1A5.1 前后 TE-1 细胞上清中可溶性 MICA 含量。**结果:**经过 3 年的随访, A5.1 + NK 组患者中位总生存期 (medium overall survival, mOS) 为 15.0 个月, A5.1 组为 16.0 个月, noA5.1 + NK 组为 22.4 个月, noA5.1 组为 16.0 个月, noA5.1 + NK 组 mOS 明显长于其他 3 组 ($P < 0.05$)。经 Cox 多因素回归分析发现, 患者年龄、性别、ECOG 评分及基因型与预后均无明显相关 ($P > 0.05$), 将基因类型与是否 NK 细胞治疗进行交叉分析, noA5.1 + NK 组 mOS 明显长于其他 3 组 ($P < 0.01$)。转染 pTE-1A5.1 后 TE-1 细胞内 MICA 表达显著升高, 培养液上清可溶性 MICA 分泌明显增加 [(256.2 ± 45.3) vs (45.3 ± 11.5) pg/ml, $P < 0.01$]; 与转染前相比, NK 细胞对过表达 MICA 的 TE-1 细胞的杀伤率明显降低 [(29.5 ± 7.2) % vs (42.5 ± 7.1) %, $P < 0.05$]。**结论:**相对中晚期食管癌 MICA 穿膜区 A5.1 等位基因患者, 非 A5.1 基因患者手术后化疗联合 NK 细胞的疗效较好, 其机制与其不容易产生可溶性 MICA 密切相关。

[关键词] 食管癌; A5.1 型 MHC-I 类相关分子 A; MICA 等位基因; 免疫治疗

[中图分类号] R735.1; R730.51

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2017)06-0639-06

The patients with advanced esophageal cancer who carrying non-A5.1 type related MHC-1 molecule A transmembrane region allele have high sensitivity to NK cell immunotherapy

ZHOU Zhifeng¹, WANG Ling¹, LIN Wansong¹, CHEN Shuping¹, LI Jieyu¹, YE Yunbin¹, ZHENG Qingfeng^{1,2} (1. Tumor Immunology Laboratory, Key Laboratory of Translational Cancer Medicine of Fujian Province, Cancer Hospital affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350014, Fujian, China; 2. Department of Thoracic Surgery, Cancer Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350014, Fujian, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of non-A5.1 type MHC class I-related molecules A (MICA) transmembrane allele on the treatment efficacy of chemotherapy combined with NK cell immunotherapy in advanced esophageal cancer patients. **Methods:** One hundred and fifty-two patients with advanced esophageal cancer (TNM III-IVa) under-

[基金项目] 福建省卫生系统中青年骨干人才培养资助项目 (No. 2014-ZQN-JC-7); 福建省自然科学基金资助项目 (No. 2015J01378, No. 2015J01433)。Project supported by the Young Backbone Talents Training of Health Systems of Fujian Province (No. 2014-ZQN-JC-7), and the Natural Science Foundation of Fujian Province (No. 2015J01378, No. 2015J01433)

[作者简介] 周智锋 (1977 -), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤免疫学基础和临床研究, E-mail: zzf2004312@qq.com

[通信作者] 郑庆丰 (ZHENG Qingfeng, corresponding author), 博士, 硕士生导师, 主要从事胸部肿瘤临床与基础研究, E-mail: zhqf@msn.com

[优先发表] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20170603.1026.004.html>

went systemic chemotherapy after palliative surgery between April, 2013 and October, 2015 were included in this study. According to whether the MICA transmembrane allele was A5.1, patients were divided into four groups to observe the clinical efficacy: A5.1 chemotherapy + NK cell therapy (A5.1 + NK group); A5.1 chemotherapy alone (A5.1 group); non-A5.1 chemotherapy + NK cell therapy (non A5.1 + NK group); non-A5.1 chemotherapy alone (non A5.1 group). Eukaryotic expression vector pTE-1A5.1 carrying MICA allele A5.1 was constructed and used to transfect esophageal cancer TE-1 cell line. Western blotting was used to detect the effect of pTE-1A5.1 transfection on the expression of MICA protein in TE-1 cells. The sensitivity change of TE-1 cells to NK cells before and after the transfection was detected by LDH. ELISA was used to detect the soluble MICA in serum of esophageal cancer patients and the soluble MICA content in the supernatant of TE-1 cells before and after transfection with pTE-1A5.1. **Results:** After 3 years of follow-up, the median overall survival (mOS) of A5.1 + NK group, A5.1 group, non A5.1 + NK group and non A5.1 group were 15.0 months, 16.0 months, 22.4 months and 16.0 months, respectively. The mOS of non A5.1 + NK group was significantly longer than that of other groups ($P < 0.05$). There was no significant correlation between age, sex, ECOG score, genotype and prognosis by Cox multivariate regression analysis ($P > 0.05$). The cross analysis of genotype and NK therapy showed that the mOS of non A5.1 + NK group was significantly longer than that of the other three groups ($P < 0.05$). The expression of MICA in TE-1 cells was significantly increased after transfection with pTE-1A5.1, and the soluble MICA secretion in culture supernatant was significantly increased ($[256.2 \pm 45.3]$ vs $[45.3 \pm 11.5]$ pg/ml, $P < 0.01$). Compared with pre-transfection, the killing rate of NK cells on TE-1 cells over-expressing MICA was significantly decreased ($[29.5 \pm 7.2]\%$ vs $[42.5 \pm 7.1]\%$, $P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with esophageal patients with MICA-A5.1 allele, the efficacy of combined treatment of NK cell therapy and chemotherapy for patients with MICA-non A5.1 is better, which is closely related to low level of soluble MICA.

[**Key words**] esophageal cancer; A5.1 MHC class I-related molecules A; MICA allele; immunotherapy

[Chin J Cancer Biother, 2017, 24(6): 639-644. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2017.06.011]

NKG2D 是 NK 细胞表面主要的活化性受体, 该受体的单独活化足以克服抑制性受体的强势信号, 启动 NK 细胞的杀伤作用。MHC-I 类相关分子 A (MHC class I-related molecules A, MICA) 是 NK 细胞表面活化性受体 NKG2D 的配体, 高表达于上皮源性的肿瘤细胞^[1]。MICA 与 NKG2D 结合后, 激活 NK 细胞, 促进对表达 MICA 分子的肿瘤细胞的杀伤^[2]。有研究^[3]显示, NK 细胞用于免疫治疗历史已久, 但有效率不高, 其原因为肿瘤患者血清中的可溶性 MICA 封闭 NK 细胞上 NKG2D, 阻碍了 NK 细胞识别肿瘤细胞。MICA 基因具有高度多态性, 目前已发现并命名的 MICA 等位基因多达 90 多个, 穿膜区有三核苷酸(GCT)重复序列的微卫星多肽位点, 根据 GCT 重复序列的多少分别命名为 A4、A5、A5.1、A6、A7、A8、A9 和 A10 等^[4]。A5.1 是在 A5 基础上, 在 2 个 GCT 重复顺序后插入一个碱基 G, 导致在穿膜区提前出现终止密码子, 编码产生可溶性 MICA 蛋白^[5]。Jiang 等^[6]研究发现, 与正常人群相比, 产生截断型蛋白的 MICA-A5.1 基因型在肝癌患者中更为常见, MICA-A5.1 基因型的肝癌患者, 其可溶性 MICA 的血清水平更高, MICA-A5.1 可能通过增加可溶性 MICA 的释放而逃避肿瘤的免疫监视作用。通过检测 MICA 来指导以 NK 为主的过继

免疫治疗, 是实现 NK 细胞个体化治疗的有效手段。然而 MICA 具有多态性, 特别是穿膜区 A5.1 编码产生可溶性 MICA 蛋白, 可能影响其疗效。本课题主要观察食管癌患者 MICA 等位基因非 A5.1 (noA5.1) 在食管癌 NK 细胞免疫治疗中作用, 从而避免 NK 细胞治疗的盲目性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取福建省肿瘤医院 2013 年 4 月至 2015 年 10 月收治的食管癌患者 152 例, 均为中晚期患者(TNM III-IVa 期), 男性 73 例、女性 79 例, 年龄 45~72 岁、中位年龄 58 岁, 所有患者接受姑息性手术, 均经病理证实为鳞癌。患者及亲属在治疗前均知情告知, 签署知情同意书, 并经医院伦理委员会论证通过。根据患者 MICA 穿膜区等位基因是否为 A5.1 分为 4 组: (1) A5.1 化疗 + NK 细胞治疗 (A5.1 + NK) 组; (2) A5.1 单纯化疗 (A5.1) 组; (3) 非 A5.1 化疗 + NK 细胞治疗 (noA5.1 + NK) 组; (4) 非 A5.1 单纯化疗 (noA5.1) 组。所有患者首先行全身化疗, 化疗方案如下: (1) 顺铂 25 mg/m², 静脉滴注, 第 1~3 天; 四氢叶酸钙 100 mg 和 5-氟尿嘧啶 500 mg/m², 静脉滴注, 第 1~5 天, 每 3 周 1 次。(2) 进展患者治

疗方案更改为紫杉醇 135 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天; 顺铂 25 mg/m², 静脉滴注, 第 1~3 天, 每 3 周 1 次。每 2 个周期评价疗效, 化疗 6 个周期。化疗结束后 1 周进行 NK 细胞治疗, 每次回输细胞数为 (1~2) × 10⁹ 个, 每位患者完成 2 或 3 个疗程。疗效评价以 3 年 OS 为主。

1.2 主要材料与试剂

载体 pcDNA3.1/myc-His(-) A 及 LipofectamineTM2000 购自上海 Invitrogen 公司, 限制性内切酶 *Xho* I 及 *Kpn* I 美国购自 BioLab 公司, 质粒大量抽提纯化试剂盒购自德国 Qiagen 公司, DC 蛋白定量试剂盒购自美国 Bio-Rad 公司, 过硫酸铵、TEMED、SDS、甘氨酸、Tween-20、40% Acr-bis 及 Tris-base 购自美国 Amresco 公司, LDH 细胞毒性检测试剂盒购自美国 Roche 公司, 可溶性 MICA 的 ELISA 检测试剂盒购自美国 Abcam 公司。

1.3 ELISA 法测定患者血清中可溶性 MICA 含量

取外周血 3 ml 于无抗凝干管中, 2 h 之内分离血清, -80 °C 冰箱保存。根据试剂盒的操作说明书, 以双抗体夹心 ELISA 法检测血清中可溶性 MICA 含量。先不稀释血清样本, 初步检测如果标本超过试剂盒的标准曲线范围, 将标本根据需要进行稀释重新检测。

1.4 MICA 等位基因真核表达载体的构建及转染

TRIzol 法提取 MICA 等位基因 A5.1 食管癌组织的总 RNA, 逆转录合成 cDNA, PCR 扩增 MICA 全长 (MICA-myc-F: 5'-CCGCTCGAGATGGGGCTGGGCCCCGGTCT-3', MICA-myc-R: 5'-CGGGGTACCGCGCCCTCAGTGGAGCCA-3'), 以 *Kpn* I 及 *Xho* I 酶切, 酶切产物经琼脂糖凝胶电泳分离后进行胶回收, T4 连接酶 16 °C 连接过夜, 次日转化大肠杆菌, 克隆入 pcDNA3.1/myc-His(-) A 载体, 筛选重组克隆, 经酶切鉴定及测序鉴定, 选取鉴定正确的重组载体, 为 pTE-1A5.1, 质粒大量抽提, 以脂质体法转染 TE-1 细胞。

1.5 Western blotting 和 ELISA 检测 pTE-1A5.1 转染对 TE-1 细胞 MICA 蛋白表达的影响

取转染 pTE-1A5.1 的 TE-1 细胞, 提取总蛋白, 经 SDS-PAGE 后转膜, 将膜置于脱脂牛奶溶液中室温封闭 1~2 h 或 4 °C 过夜, 加入鼠抗人 MICA 一抗室温孵育 1~2 h, 除去游离一抗, 加入以封闭液稀释的二抗, 室温 1~2 h, 除去游离二抗, 次日以 TBST 洗膜, 加入显色液, 用化学发光成像系统扫描图像, 检测带有 Myc 标签的 pTE-1A5.1 的 MICA 蛋白。ELISA 检测转染 pTE-1A5.1 的 TE-1 细胞培养上清

中可溶性 MICA 的含量。

1.6 LDH 法检测 NK 细胞对转染前后 TE-1 细胞的杀伤作用

NK 细胞培养参考本实验室常规方法^[7]。LDH 法检测 NK 细胞对转染前后的 TE-1 细胞的杀伤作用, 效靶比 20:1, 以培养 17~20 d 的 NK 细胞为效应细胞, 终体积 200 μl/孔, 设 3 个复孔。根据试剂盒说明书设立对照组, 包括加入靶细胞的自发释放组 (SR 靶)、加入靶细胞并在检测前 40 min 加入 1% Triton-100 的最大释放组 (MR 靶)、只加入效应细胞的自发释放组 (SR 效应)。在 37 °C 孵箱中培养 4 h, 250 × g 离心 10 min 后, 每孔吸出 50 μl 上清转移至另一 ELISA 板, 加入 50 μl/孔 LDH 反应液, 室温避光放置 30 min 后, 测定 492 nm 的光密度 (*D*) 值, 杀伤率 (%) = [(实验孔 *D* 值 - SR 效应组 *D* 值 - SR 靶组 *D* 值) / (MR 靶组 *D* 值 - SR 靶组 *D* 值)] × 100%。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件和 GraphPad Prism6 绘图软件, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 同一样本治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 采用 Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析, 采用 Cox 模型进行多因素生存分析, 以 *P* < 0.05 或 *P* < 0.01 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NK 细胞回输联合化疗延长 MICA 等位基因 noA5.1 食管癌患者的中位总生存期 (medium overall survival, mOS)

截止 2015 年 10 月随访终止, 所有患者 mOS 为 18.0 个月 (图 1A), 95% CI 为 (15.711~20.289) 个月。其中 A5.1 + NK 组 mOS 为 15.0 个月, 95% CI 为 (12.237~17.763) 个月; A5.1 组 mOS 为 16.0 个月, 95% CI 为 (13.707~18.293) 个月; noA5.1 + NK 组 mOS 为 22.4 个月, 95% CI 为 (15.772~29.028) 个月; noA5.1 组 mOS 为 16.0 个月, 95% CI 为 (13.319~18.681) 个月。经 Log-rank 检验, noA5.1 + NK 组 mOS 均明显高于其他 3 组 (均 *P* < 0.05)。

2.2 A5.1 基因型和可溶性 MICA 影响食管癌患者的预后

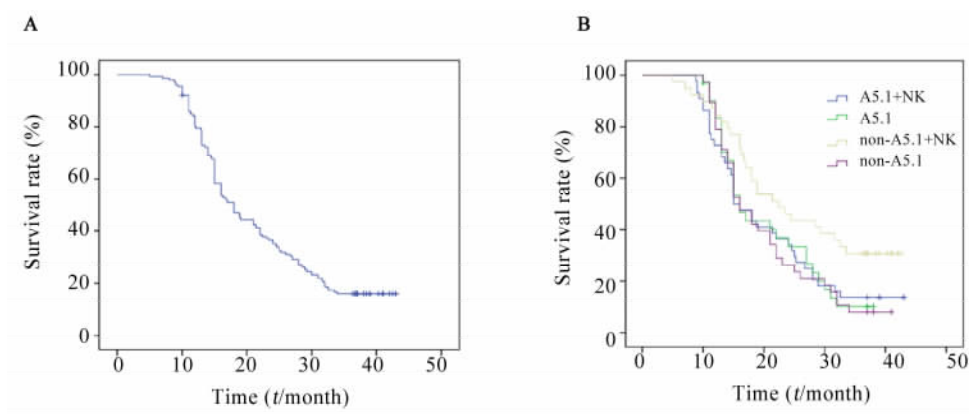
对 152 例食管癌患者临床资料及生存时间进行生存期的单因素 (表 1) 分析发现, 血清可溶性 MICA、A5.1 基因型/NK 细胞治疗与患者生存期有关 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。Cox 多因素 (表 1) 回归分析, 年龄、性别、ECOG 评分及 NK 细胞治疗与患者预后均无明显统计学意义 (*P* > 0.05), 可溶性 MICA、A5.1 基因型及 A5.1 基因型/NK 治疗是影响患

者预后的危险因素 ($P < 0.01$)。

2.3 A5.1 基因型食管癌患者血清可溶性 MICA 含量明显增高

ELISA 法检测结果显示, A5.1 基因型食管癌患者

外周血中可溶性 MICA 平均含量明显高于 noA5.1 基因型 [188.7 ± 125.3] vs [77.08 ± 26.73] pg/ml, $P < 0.01$], 其阳性率也明显高于 noA5.1 基因型 [90.67% ($68/75$) vs 29.87% ($23/77$)], $P < 0.01$]。



A: OS in the overall patients; B: OS in the each group

图1 所有食管癌患者及各组患者的总生存时间(OS)

Fig. 1 Overall survival(OS)in total patients and patients of each subgroup

表1 单因素及多因素分析影响食管癌患者预后的相关因素

Tab.1 Univariate and multivariate analysis of variables associated in patients with esophageal cancer

Variable	N	Mean survival (t/month)	P1 (Univariate)	P2 (Multivariate)	Hazard ratio	95% CI
Age(t/a)						
≤60	78	17.0	0.484	0.297	1.087	0.572-1.186
>60	74	18.0				
Gender						
Male	73	16.0	0.721	0.574	0.316	0.630-1.292
Female	79	19.0				
ECOG						
0-1	85	18.9	0.753	0.930	0.008	0.684-1.416
2-3	67	17.0				
Soluble MICA						
Yes	91	15.0	0.000	0.000	62.919	0.066-0.192
No	61	29.3				
A5.1 gene						
Yes	75	16.0	0.168	0.000	25.529	2.104-5.400
No	77	18.9				
NK therapy						
Yes	83	18.8	0.104	0.128	2.322	0.507-1.089
No	69	16.0				
A5.1 gene/NK therapy						
A5.1 + NK	44	15.0	0.040			
A5.1	31	16.0	0.041			
No A5.1 + NK	39	22.4	0.000		27.290	1.505-2.460
No A5.1	38	16.0	0.015			

2.4 MICA-A5.1 基因转染的食管癌细胞对 NK 杀伤敏感性明显降低

成功构建过表达 MICA-A5.1 的 TE-1 细胞, Western blotting 检测结果显示,转染后的 TE-1 细胞内 MICA 蛋白水平明显升高。与转染前相比, MICA-A5.1 基因转染后 TE-1 细胞对 NK 细胞杀伤的敏感性明显降低[(29.5 ± 7.2)% vs (42.5 ± 7.1)% , $P < 0.05$]。MICA 等位基因 A5.1 转染 TE-1 细胞株前上清可溶性 MICA 含量明显低于转染后[(45.3 ± 11.5) vs (256.2 ± 45.3) pg/ml, $P < 0.01$]。

3 讨论

MICA 第 5 外显子微卫星多态性不仅与免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和强直性脊柱炎)有关,更与多种肿瘤密切相关^[8]。Vallian 等^[9]研究发现,50 岁以上的妇女中,含 MICA A6、A9 等位基因型的妇女患乳腺癌的风险性明显高于对照组。有研究^[10-12]显示,溃疡性结肠炎患者 MICA A5.1 等位基因产生更多的可溶性 MICA,游离状态的可溶性 MICA 对免疫效应起负向调节作用,它下调 NK 细胞 NKG2D 受体的表达,促进肿瘤免疫逃逸。本研究食管癌患者手术后化疗联合 NK 细胞治疗, noA5.1 组化疗 + NK 细胞治疗组 MST 明显长于 noA5.1。单因素回归分析 152 例食管癌患者临床资料及生存时间相关发现,血清可溶性 MICA、A5.1 基因型/NK 细胞治疗与患者生存期有关;Cox 多因素回归分析,年龄、性别、ECOG 评分及 NK 细胞治疗与患者预后均无明显差异,而与可溶性 MICA、A5.1 基因型及 A5.1 基因型/NK 治疗有关。上述临床结果提示,单纯比较是否进行 NK 细胞治疗或 A5.1 基因型,其疗效无明显差异,但是把 NK 细胞治疗与基因型结合起来比较,结果显示 noA5.1 化疗 + NK 细胞治疗疗效最好,血清可溶性 MICA 含量可能在 NK 细胞治疗中起负向作用。

笔者前期研究^[13]发现,食管癌患者血清中的可溶性 MICA 通过下调 NK 细胞受体 NKG2D 表达,从而抑制 NK 细胞的杀伤活性。本研究采用 ELISA 法检测食管癌患者外周血可溶性 MICA 含量,在基因型 A5.1 食管癌患者中可溶性 MICA 含量及阳性率均明显高于 noA5.1 基因型食管癌患者。为了证实 MICA 基因 A5.1 对 NK 细胞治疗食管癌疗效的负面影响,笔者进一步将食管癌组织来源的高频 MICA 等位基因克隆出来,连接到真核表达载体 pcDNA3.1/myc-His(-)A 上,脂质体法瞬时转染 TE-1 细胞,免疫印迹法检测 MICA 在 TE-1 细胞中表达,结果显

示转染 A5.1 基因后,相对分子质量为 37 000,小于其他基因型相对分子质量(43 000),这是因为产生了 A5.1 编码截短型蛋白。本研究发现, MICA-A5.1 基因转染后,靶细胞对 NK 细胞杀伤的敏感性降低,并且可溶性 MICA 分泌水平明显增加,可以证实由于 TE-1 细胞转染 A5.1 后, A5.1 编码 MICA 截短型蛋白,容易脱落形成可溶性 MICA,而且 A5.1 导致截短型 MICA,无法与 NKG2D 结合并活化 NK,这些都造成 NK 细胞对 TE-1 细胞杀伤敏感性下降,最终引起免疫逃逸。

可溶性 MICA 能降低 NK 细胞对肿瘤细胞的免疫杀伤作用和促进肿瘤的进展,这已经在胰腺癌、乳腺癌、口腔癌和前列腺癌等研究中得到证实^[10, 14-15]。本研究发现,携带 MICA 穿膜区等位基因 A5.1 的食管癌患者 MOS 明显短于携带其他等位基因的患者,患者血清可溶性 MICA 含量亦较高,推测等位基因 A5.1 促进可溶性 MICA 分子的产生,并进一步促进食管癌的恶化,可溶性 MICA 下调 NK 细胞活性,所以 NK 细胞用于治疗食管癌 MICA 穿膜区等位基因 A5.1 疗效差。因此,为避免 NK 细胞治疗的盲目性,应该选择 noA5.1 基因及血清可溶性 MICA 含量低患者。

[参考文献]

- [1] YAMANEGI K, YAMANE J, KOBAYASHI K, et al. Sodium valproate, a histone deacetylase inhibitor, augments the expression of cell-surface NKG2D ligands, MICA/B, without increasing their soluble forms to enhance susceptibility of human osteosarcoma cells to NK cell-mediated cytotoxicity[J]. *Oncol Rep*, 2010, 24 (6): 1621-1627. DOI: 10.3892/or.2010.2201.
- [2] RIBEIRO C H, KRAMM K, GALVEZ-JIRON F, et al. Clinical significance of tumor expression of major histocompatibility complex class I-related chains A and B (MICA/B) in gastric cancer patients[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(3):1309-1317. DOI: 10.3892/or.2015.4510.
- [3] KISHIKAWA T, OTSUKA M, OHNO M, et al. Development of a screening method to identify regulators of MICA shedding[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 465(4):764-768. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.08.081.
- [4] CAMPILLO J A, LOPEZ H R, MARTINEZ B H, et al. MHC class I chain-related gene a diversity in patients with cutaneous malignant melanoma from southeastern Spain[J/OL]. *Dis Markers*, 2015, 2015:831864[2017-01-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4370202/>. DOI: 10.1155/2015/831864.
- [5] COX S T, MADRIGAL J A, SAUDEMONT A. Diversity and characterization of polymorphic 5' promoter haplotypes of MICA and MICB genes[J]. *Tissue Antigens*, 2014, 84(3): 293-303. DOI: 10.1111/tan.12400.

- [6] JIANG X, ZOU Y, HUO Z, et al. Association of major histocompatibility complex class I chain-related gene A microsatellite polymorphism and hepatocellular carcinoma in south china han population[J]. *Tissue Antigens*, 2011, 78(2):143-147. DOI: 10. 1111/j. 1399-0039. 2011. 01693. x.
- [7] 周智锋, 李洁羽, 陈明水, 等. 细胞因子组合体外扩增人 NK 细胞的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(3): 193-197. DOI:10. 3969/j. issn. 1673-5269. 2014. 03. 008.
- [8] LEE Y H, BAE S C, KIM J H, et al. Meta-analysis of the association between functional MICA-TM polymorphisms and systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis[J]. *Z Rheumatol*, 2015, 74(2):146-152. DOI: 10. 1007/s00393-014-1409-9.
- [9] VALLIAN S, RAD M J, TAVALLAEI M, et al. Correlation of major histocompatibility complex class I related A (MICA) polymorphism with the risk of developing breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(1): 5-9. DOI: 10. 1007/s12032-010-9776-9.
- [10] LU M, XIA B, GE L, et al. Role of major histocompatibility complex class I -related molecules A A5. 1 allele in ulcerative colitis in Chinese patients[J/OL]. *Immunology*, 2009, 128(Suppl 1): e230-236[2017-01-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2753932/>. DOI: 10. 1111/j. 1365-2567. 2008. 02953. x.
- [11] 单亚楠, 董佩, 武一鹏, 等. 对羟基桂皮醛诱导食管癌 TE-13 细胞分化及其作用机制[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(1):30-37. DOI:10. 3872/j. issn. 1007-385X. 2017. 01. 007.
- [12] 连晶瑶, 李红, 黄岚, 等. 体外扩增人脐带血来源的 NK 细胞对食管癌细胞的促凋亡作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(2): 117-121. DOI: 10. 3872/j. issn. 1007-385X. 2017. 02. 003.
- [13] 柳硕岩, 周智锋, 郑庆丰, 等. 食管癌中 MICA 的表达及其意义[J]. *中国肿瘤临床*, 2013, 40(3):148-152.
- [14] WU J D, HIGGINS L M, STEINLE A, et al. Prevalent expression of the immunostimulatory MHC class I chain-related molecule is counteracted by shedding in prostate cancer[J]. *J Clin Invest*. 2004, 114(4):560-568. DOI: 10. 1172/JCI22206.
- [15] 叶韵斌, 周智锋, 陈强, 等. 可溶性 MICA 在乳腺癌免疫逃逸中的作用[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2008, 24(9):904-907. DOI:10. 3321/j. issn:1007-8738. 2008. 09. 020.
- [收稿日期] 2017 - 01 - 12 [修回日期] 2017 - 05 - 09
[本文编辑] 王映红

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》征稿和征订启事

《中国肿瘤生物治疗杂志》是由中国免疫学会和中国抗癌协会联合主办的高级学术刊物,为中国精品科技期刊、RCCSE 中国权威学术期刊、中国中文核心期刊、中国科学引文数据库核心源期刊、中国科技核心期刊、中国人民解放军优秀医学期刊,为同行专家评审期刊和开放获取(OA)期刊;获 2015 - 2017 年度中国科协精品科技期刊工程项目资助。本刊主要报道肿瘤生物治疗领域基础研究和临床应用的新成果、新理论、新技术和新经验,常设有述评、院士论坛、专家论坛、研究快报、青年学者论坛、基础研究、临床研究、转化医学、技术方法、短篇论著、学术争鸣、文献综述、个案报告等栏目,以从事肿瘤防治的中高级临床和科研工作者、医药院校师生及相关学科科技人员为读者对象。月刊,每月 25 日出版,国内外公开发行。

本刊主编为中国医学科学院院长、中国免疫学会理事长曹雪涛院士,编委会由包括 15 名院士和 9 名外籍专家的众多名家大师组成。本刊已被美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、荷兰《医学文摘》(EMbase)等 10 个国际著名检索系统收录。本刊在国内肿瘤学领域的学术地位和影响力名列前茅,在国际学术界的显示度日益广泛和增强。

本刊使用网络远程投稿、审稿系统和编校管理系统进行编辑出版工作,工作效率高,编校质量好,论文发表周期短。另设“快速发表通道”,将有较高创新性的论文以 2 ~ 3 个月的速度快速发表。

热忱欢迎广大肿瘤防治工作者通过本刊网站投稿系统、电子信箱踊跃投稿。

《中国肿瘤生物治疗杂志》每册定价 15.00 元,全年定价 90.00 元。邮发代号: 4 - 576,请通过当地邮局订阅。若错过,可从本刊编辑部补订,请将 90.00 元(优惠免邮资)寄编辑部,并注明详细通讯地址及邮政编码,编辑部负责将每期杂志准时寄给您。

联系地址:上海市翔殷路 800 号;第二军医大学免疫楼《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部(邮编 200433)

联系人:韩丹 黄静怡

联系电话:021 - 55620605 × 22, 021 - 81871002 × 22

传真:021 - 81871007

网址:www.biother.org

电子邮箱:cjcb@biother.org