

2012,58(2):110-117.

[7] 张相民,蓝小林,李荣,等. 癌胚抗原升高的甲状腺髓样癌 2 例报告并文献复习[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,27(8):410-412.

[8] 戈军刚,钱雷敏. 血清 CEA 和 CA19-9 表达水平对胃癌分期的临床意义[J]. 医学综述,2012,18(21):3693-3694.

[9] 陈彼得,吴三纲,何振宇,等. 术前 CEA 和 CA15-3 对乳腺癌的临床应用价值[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(8):1610-1613.

[10] Zhang D, Yu M, Xu T, et al. Predictive value of serum CEA, CA19-9 and CA125 in diagnosis of colorectal liver metastasis in Chinese population [J]. Hepatogastroenterol, 2013, 60 (126): 1301-1309.

[11] Ishihara S, Watanabe T, Kiyomatsu T, et al. Prognostic significance of response to preoperative radiotherapy, lymph node metastasis, and CEA level in patients undergoing total mesorectal excision of rectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 25(11): 1417-1425.

[12] Lee JS, Park S, Park JM, et al. Elevated levels of serum tumor markers CA15-3 and CEA are prognostic factors for diagnosis of metastatic breast cancers[J]. Breast Cancer Res Treat, 2013, 141(3):477-484.

[13] 赵桂梅,凌月明,林佩玲,等. 血清 CEA 水平与乳腺癌的转移[J]. 中国卫生检验杂志,2012,22(12):2927-2928.

[14] 高华,邹健文,王勇,等. PET/CT 与肿瘤标志物在乳腺癌患者术后随访中的临床价值[J]. 医学影像学杂志,2010, 20(7):974-976.

[15] Yang XQ, Chen C, Wang FB, et al. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen19-9 and carbohydrate antigen 125 as prognostic factors for recurrence-free survival in colorectal cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(5): 1251-1256.

[16] 蒋长斌,崔邦平,代文莉,等. CEA、NSE 及 CYFRA21-1 联合检测

在肺癌诊断与手术治疗中的价值[J]. 重庆医学,2013,42(3): 283-284.

[17] Fan B, Xiong B. Investigation of serum tumor markers in the diagnosis of gastric cancer[J]. Hepatogastroenterol, 2011, 58(105): 239-245.

[18] 王岐朋,赵金良,姜欢欢,等. 乳腺癌手术前后血清 CEA、SE-cad、IL-8 和 P-Selectin 水平的变化及意义[J]. 放射免疫学杂志,2012, 25(6):630-631.

[19] 潘宏达,彭亦凡,王林,等. Ⅲ期结肠癌患者预后因素分析和术前对预后评估的探索[J]. 肿瘤防治研究,2013,40(11):1059-1063.

[20] Kim CW, Yu CS, Yang SS, et al. Clinical significance of pre-to post-chemoradiotherapy s-CEA reduction ratio in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection[J]. Ann Surg Oncol, 2011, 18(16):3271-3277.

[21] 马虎,柏玉举,李宁,等. 联合检测血清 VEGF、CA125 和 CEA 对 41 例中晚期肺癌患者三维适形放疗疗效评估价值[J]. 重庆医学, 2010,39(4):430-433.

[22] 赵同伟,卢丽琴,钦志泉,等. 动态检测 CEA 变化评价晚期非小细胞肺癌疗效的意义[J]. 中国卫生检验杂志,2013,23(3):651-657.

[23] Panczyszyn A, Wiczorek M. Role of CEACAM in neutrophil activation[J]. Postepy Hig Med Dosw (Online), 2012, 66(4):574-582.

[24] 张小军,石爱平,许宁. 癌胚抗原相关细胞粘附分子 1 在肿瘤发生、发展及转移中作用的研究进展[J]. 吉林大学学报:医学版, 2012,38(5):1037-1042.

[25] 陈建敏,安勇,吕楠,等. CEACAM6 介导上皮间质转化增强胰腺癌细胞侵袭能力和耐药性的研究[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2012,32(12):1675-1679.

(收稿日期:2015-06-25)

• 综 述 •

NY-ESO-1 在肿瘤中的表达及其临床意义研究进展

马 鸣,焦文静 综述,张金艳[△] 审校
(河北医科大学第四医院检验科,河北石家庄 050011)

关键词:NY-ESO-1; 生物免疫治疗; 肿瘤睾丸抗原; 免疫应答
DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 21. 024

文献标识码:A **文章编号:**1673-4130(2015)21-3138-04

纽约食管鳞状上皮癌抗原 1(NY-ESO-1)是肿瘤睾丸抗原(CTA)亚家族之一,编码基因最早发现于食管癌组织 cDNA 表达文库中。NY-ESO-1 在细胞内经加工产生抗原肽,与人类白细胞抗原(HLA)分子结合形成复合物,经 CD4⁺T 淋巴细胞及细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)识别,可诱导机体产生针对相应肿瘤细胞的较强的特异性免疫应答^[1-2]。本文就近年来 NY-ESO-1 在肿瘤中的表达及其临床意义研究进展作一综述。

1 NY-ESO-1 家族的基本生物学特点

已证实的人类 NY-ESO-1 家族主要有 3 个成员,分别是 NY-ESO-1、LAGE-1 和 ESO3^[1]。其中,NY-ESO-1 最具有代表性,且具有较其他 CTA 更强的免疫原性,因而在肿瘤免疫

治疗研究中备受瞩目。NY-ESO-1 由 180 个氨基酸组成,N 端富含甘氨酸,C 端存在疏水性氨基酸序列,故有可能是存在跨膜区域的蛋白肽链^[2]。生理情况下,仅睾丸、卵巢等生殖器官表达 NY-ESO-1,而在多种恶性肿瘤组织中表达水平较高。LAGE-1 也由 180 个氨基酸组成,在结构上可分为 4 个区,每个区由 45 个氨基酸组成,在多种肿瘤组织中的表达水平与 NY-ESO-1 呈高度正相关^[2]。在食管癌、乳腺癌及黑色素瘤等肿瘤组织中,LAGE-1 与 NY-ESO-1 呈共表达。ESO3 是经 BLAST 软件分析鉴定获知的,不含 polyA 尾的 ESO3 mRNA 长度为 942 bp,其编码蛋白产物由 143 个氨基酸组成,与 NY-ESO-1 和 LAGE-1 的氨基酸序列具有一定同源性。ESO3 蛋

白 C 端由具有高度保守性的 63 个氨基酸组成。不同于 NY-ESO-1 和 LAGE-1 特异性表达于肿瘤组织, ESO3 广泛表达于人体的各种正常组织中, 不具有肿瘤限制性。ESO3 在物种进化上也呈高度保守性, 其转录本与小鼠及其他啮齿类动物有着高度的同源性, 但在进化上与 LAGE-1 及 NY-ESO-1 关系较远, 而 NY-ESO-1 与 LAGE-1 在进化上关系紧密。NY-ESO-1 基因家族的 3 个成员均定位于 X 染色体 q28, 基因序列具有一定的相似性, 特别是编码 C 末端疏水氨基酸的序列, 且三者具有相似的内含子和外显子连接顺序及基因组构成。目前在肿瘤免疫治疗中应用较多的是 NY-ESO-1 和 LAGE-1, 其中又因 NY-ESO-1 具有较强免疫原性而受到广大研究者的广泛关注^[2-3]。

2 NY-ESO-1 在肿瘤中的表达及其意义

2.1 NY-ESO-1 与肿瘤诊断及病情进展的关系

鼻咽癌、乳腺癌、肺癌、食管癌、肝癌、胃癌、淋巴瘤及膀胱癌等多种肿瘤组织可表达 NY-ESO-1, 而相应的正常组织、良性肿瘤及癌旁组织不表达 NY-ESO-1^[4-7], 提示其在恶性肿瘤诊断中具有较高特异性, 且 NY-ESO-1 在肿瘤组织中的表达不受手术及放、化疗等治疗因素影响^[8]。因此, NY-ESO-1 检测对肿瘤疗效评估及肿瘤复发诊断具有较大帮助。

NY-ESO-1 及其自身抗体与临床常规肿瘤标志物联合检测可明显提高疾病的诊断准确度和灵敏度。例如, Fujiwara 等^[5]检测了 363 例各期胃癌患者血清 CEA、CA199 及 NY-ESO-1 自身抗体水平, 结果发现联合检测 NY-ESO-1 自身抗体可使 CEA 及 CA199 对 I ~ II 期及 III ~ IV 胃癌患者的诊断灵敏度分别提高 14.9% 和 11.2%。联合检测 VCA-IgA 自身抗体、NY-ESO-1 及其自身抗体也可明显提高鼻咽癌早期诊断的准确度^[2,9]。因此, NY-ESO-1 及其自身抗体可为肿瘤早期诊断提供参考依据。

NY-ESO-1 的表达与肿瘤病情进展之间的关系目前研究较多, 但研究结果争议较大。部分研究表明, NY-ESO-1 表达水平与肿瘤临床进展呈明显正相关。孙发政等^[10]采用免疫组化技术检测了 73 例肺癌患者肿瘤组织 NY-ESO-1 表达水平, 发现临床分期早、分化程度高的肿瘤组织 NY-ESO-1 表达阳性率明显低于临床分期晚、分化程度差的组织。吴晓江等^[11]采用逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)技术检测了 101 例胃癌患者肿瘤组织 mRNA 表达水平, 发现 III ~ IV 期胃癌患者 NY-ESO-1 表达水平明显高于 I ~ II 期患者。王慕文等^[12]检测了 32 例膀胱癌患者肿瘤组织, 发现 NY-ESO-1 阳性率为 37.5%, 其中 G3 期患者肿瘤组织 NY-ESO-1 阳性率为 61.25%, 明显高于 G1 期的 0.00% 和 G2 期的 25.00%。同时, 部分报道显示, NY-ESO-1 与肿瘤转移的关系尤为密切。Konishi 等^[13]研究发现, 发生淋巴结及远处转移的肺癌患者肿瘤组织 NY-ESO-1 mRNA 表达阳性率明显高于未发生转移的患者。Aung 等^[14]采用免疫组化技术检测了 222 例黑色素瘤患者肿瘤组织, 发现未发生远处转移的患者肿瘤组织均不表达 NY-ESO-1, 而发生转移的患者肿瘤组织表达阳性率为 28.2%; 对 9 例远处多发转移患者肿瘤组织的检测结果显示, 原发灶 NY-ESO-1 均呈阴性表达, 但有 3 例患者远处转移灶 NY-ESO-1 呈阳性表达; 因此认为 NY-ESO-1 可能在肿瘤转移过程中发挥一定的作用, 也提示 NY-ESO-1 可作为肿瘤转移灶靶向治疗的作用靶点。张文敏等^[15]检测了 62 例肝癌患者肿瘤组织, 发现肿瘤组织 NY-ESO-1 mRNA 和蛋白表达阳性率分别为 27.4% 和

18.9%, 而在正常肝组织中未检出 NY-ESO-1 mRNA 和蛋白表达; 虽然 NY-ESO-1 mRNA 和蛋白表达水平与肿瘤大小、血清甲胎蛋白水平及乙肝表面抗原均无明显相关性, 但伴有远处转移的患者 NY-ESO-1 mRNA 和蛋白表达水平均明显高于未转移患者。

但也有研究认为, NY-ESO-1 与肿瘤的进展无明显相关性或呈负相关。例如, 有报道显示, 部分乳腺癌患者肿瘤组织虽然表达一定水平的 NY-ESO-1, 但其阳性率与肿瘤大小、是否有转移及病理分期等均无明显相关性^[9]。Shigematsu 等^[16]采用 RT-PCR 技术检测了 239 例非小细胞肺癌患者肿瘤组织, 结果显示 NY-ESO-1 mRNA 表达阳性率仅为 10.5%, 且不同病理类型及分期肿瘤组织阳性率无明显差异。梁爽等^[17]采用免疫组化技术检测了 68 例直肠癌患者肿瘤组织, 发现 I 期患者 NY-ESO-1 表达阳性率明显高于 II、III 期患者, 因此认为 NY-ESO-1 表达水平与直肠癌病理分期呈明显负相关。吴晃等^[18]研究了 113 例食管癌患者肿瘤组织 NY-ESO-1 蛋白表达水平, 发现 I、II、III 期患者表达率分别为 53.6%、24.6% 和 6.3%, 因此认为 NY-ESO-1 可作为分化良好的肿瘤组织的标志物之一。

上述研究结论的差异, 一方面可能与研究标本例数及实验条件、方法的差异有关, 另一方面也说明 NY-ESO-1 在肿瘤发生、发展中的意义可能随着肿瘤种类、病理分型、分期及患者体质等因素的不同而有明显差异。NY-ESO-1 能否引起自发性特异性免疫应答是决定 NY-ESO-1 在肿瘤患者病情进展中的意义的关键因素, 但具体作用机制尚待进一步明确。

2.2 NY-ESO-1 与肿瘤预后

NY-ESO-1 在判断肿瘤患者预后方面 also 具有重要意义, 但目前不同研究的结论同样存在争议。有研究显示肿瘤细胞表达 NY-ESO-1 提示预后较差。例如, 在乳腺髓样癌患者中, 雌激素受体阴性患者肿瘤组织 NY-ESO-1 阳性表达率高于雌激素受体阳性者, 且表达 NY-ESO-1 的患者病死率明显高于 NY-ESO-1 阴性患者, 患者生存期亦明显低于阴性者^[6-7,19]。Van 等^[20]报道, 伴有 13 号染色体易位或亚二倍体改变的多发性骨髓瘤患者, NY-ESO-1 表达率(60%)明显高于无染色体改变的患者(31%), 且表达率较高的患者缓解后复发率明显增加, 预后较差。此外, 头颈部肿瘤、肝癌、肺癌等肿瘤组织 NY-ESO-1 表达阳性率与患者生存期呈明显负相关, 而与肿瘤术后复发率呈明显正相关^[2,5,7]。

然而, 也有研究结果显示, NY-ESO-1 表达阳性率与患者预后无明显相关性。有文献报道, 在 239 例非小细胞肺癌患者的肿瘤组织中, 25 例 NY-ESO-1 阳性表达的患者 5 年生存率为 69.2%, 而呈阴性表达的患者 5 年生存率为 76.0%, 二者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)^[16]。Liang 等^[4]采用 log-rank 检验, 并通过制作 Kaplan-Meier 生存曲线, 分析了 362 例肝癌患者肿瘤组织 NY-ESO-1 表达水平与患者生存期之间的关系, 结果发现 NY-ESO-1 表达阳性和阴性患者生存期无明显差异。因此, NY-ESO-1 表达水平与肿瘤患者预后的关系有待进一步深入研究。NY-ESO-1 表达水平的高低并不能完全反映患者预后, 可能与 NY-ESO-1 是否能引起有效的免疫应答及其强度有关。因此, 检测机体针对 NY-ESO-1 的免疫应答强度可能较单纯检测 NY-ESO-1 对评估肿瘤患者预后更为有意义。有研究采用 Pentamer 技术评价了 11 例 NY-ESO-1 阳性表达食管癌患者体内针对 NY-ESO-1 157 ~ 165 表位 CTL(CD8⁺ Pentamer⁺ cells)免疫应答的强度与生存期之间的关系, 结果发现

外周血 CD8⁺ Pentamer⁺ cells 比例大于或等于 0.5% 的强免疫反应患者 3 年生存率明显高于 CD8⁺ Pentamer⁺ cells 比例小于 0.5% 的弱免疫反应患者, 这从另外一个角度证实了 NY-ESO-1 在肿瘤预后评估中的作用^[21]。

3 NY-ESO-1 在肿瘤免疫中的作用

肿瘤的免疫逃逸是肿瘤发生、进展的重要原因, 肿瘤细胞的低免疫原性是造成肿瘤免疫逃逸的重要机制之一。由于 NY-ESO-1 作为免疫原性较强的 CTA, 可活化 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞, 进而诱导机体产生针对肿瘤的细胞、体液免疫应答。已经证实, NY-ESO-1 肽链中存在多个 T 淋巴细胞识别表位, 其中以 HLA-A2 和 HLA-DRB 限制性抗原肽居多。目前, p155~163(QLSLLMWIT)、p157~165(SLLMWITQC)、p157~167(SLLMWITQCFL) 3 个表位已被证实可有效诱导 NY-ESO-1 表达阳性的肿瘤患者产生适应性 CTL 反应^[2]。Ademuyiwa 等^[6]报道, NY-ESO-1 阳性的三阴性乳腺癌患者肿瘤组织中针对 NY-ESO-1 抗原肽表位的特异性 CD4⁺ 及 CD8⁺ T 淋巴细胞浸润程度明显高于 NY-ESO-1 阴性患者, 且 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的特异性免疫应答水平亦明显高于 NY-ESO-1 阴性患者。Nishikawa 等^[8]在对成人 T 细胞淋巴瘤/白血病组织的研究中也发现了类似的现象。此外, 有学者还通过改变 NY-ESO-1 抗原表位中部分氨基酸的组成及序列以增强其免疫原性, 也收到了良好的效果^[22-24]。

机体针对 NY-ESO-1 的体液免疫应答水平与 NY-ESO-1 的持续刺激密切相关, 50% 以上的 NY-ESO-1 阳性肿瘤患者血清中可检出针对 NY-ESO-1 的抗体, 而 NY-ESO-1 阴性肿瘤患者及健康者血清中 NY-ESO-1 抗体均呈阴性。因此, 检测 NY-ESO-1 抗体可为针对 NY-ESO-1 的靶向治疗提供可靠依据。

NY-ESO-1 自身抗体的产生机制及其意义尚未完全明确。肿瘤生长过快而出现大片坏死灶的患者血清抗体水平明显上升, 而切除原发病灶或化疗后肿瘤病灶消失患者, 血清 NY-ESO-1 抗体水平下降或消失, 这一方面提示 NY-ESO-1 抗体的产生可能是机体免疫系统对肿瘤细胞胞内成分的适应性体液免疫应答的结果, 另一方面也提示动态监测外周血 NY-ESO-1 抗体水平对肿瘤诊断、预后判断也有重要意义。Gupta 等^[3]体外克隆了多种针对 NY-ESO-1 蛋白不同表位的单克隆抗体, 结果发现针对 NY-ESO-1 蛋白肽链第 11~30 号氨基酸组成表位的单克隆抗体 12D7 效价最高, 且该抗体与 NY-ESO-1 形成的复合物能显著诱导树突状细胞的成熟, 并提高其抗原递呈功能。该研究另建立了 NY-ESO-1 转染的 CT26 小鼠移植瘤模型, 采用 12D7 联合 5-氟尿嘧啶(5-FU)处理模型小鼠, 结果发现 12D7 能够显著增强肿瘤组织对 5-FU 的化疗敏感性。这说明 NY-ESO-1 抗体可促进机体对肿瘤的适应性免疫应答, 提高疗效。Odunsi 等^[23]从 mRNA 和蛋白水平检测了 190 例卵巢癌患者肿瘤组织标本, 发现其中 82 例 NY-ESO-1 呈阳性表达; 采用酶联免疫吸附法检测 37 例卵巢癌患者血清 NY-ESO-1 抗体水平, 检出抗体阳性 11 例, 抗体滴度最长可持续 3 年。这说明 NY-ESO-1 不仅免疫原性较强, 且机体针对 NY-ESO-1 的体液免疫应答可持续较长时间。

因此, 检测肿瘤患者血清 NY-ESO-1 抗体水平及分析抗体与其他临床因素的相关性, 不仅可为判断肿瘤患者病情及预后提供重要依据, 还可指导细胞免疫治疗, 为肿瘤生物免疫治疗奠定基础。4NY-ESO-1 在肿瘤生物免疫治疗中的意义 除睾丸、卵巢等组织外的其他正常组织不表达 NY-ESO-1, 而多数

肿瘤组织高表达 NY-ESO-1。因此, NY-ESO-1 是介导肿瘤特异性免疫治疗的理想靶分子。但 EY-ESO-1 表达率大多较低, 限制了其在肿瘤生物治疗中的应用, 如何提高其在肿瘤组织中的表达水平成为研究重点。

NY-ESO-1 在肿瘤中的表达受基因甲基化作用的调控。肿瘤细胞通常处于启动子基因高甲基化的状态, 因此肿瘤组织 NY-ESO-1 水平表达较低。基因甲基化抑制剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷或肿瘤坏死因子 α 作用后, 介导基因甲基化的关键酶, 即 DNA 甲基化转移酶(DNMT)表达水平明显受抑, 多种肿瘤细胞 NY-ESO-1 表达水平可明显上调^[24-25]。采用 siRNA 干扰技术降低 DNMT 表达水平, 可使白血病细胞株 K562 高表达包括 NY-ESO-1 在内的多种 CTA, 说明应用甲基化抑制剂或分子生物学技术抑制基因甲基化, 增加 NY-ESO-1 表达水平, 可提高肿瘤细胞免疫原性, 进而诱导机体产生更强的免疫应答, 这是进行肿瘤生物治疗的新思路^[26]。

此外, 通过肿瘤疫苗或直接转染 T 淋巴细胞针对 NY-ESO-1 的 T 淋巴细胞受体(TCR), 增强免疫细胞对 NY-ESO-1 的免疫应答强度, 也是肿瘤生物治疗的有效策略。郭佳等^[27]构建了 HLA-A2 限制性 NY-ESO-1 特异性 TCR 质粒(pCD-NA3.1-ESO-TCR), 采用电转染技术将其导入外周血单个核细胞中, 结果发现单个核细胞针对 NY-ESO-1 阳性肝癌细胞株 HepG2 的杀伤活性及干扰素 γ 分泌水平明显增加。类似临床试验的结果也是如此。例如, 以福氏不完全佐剂和 NY-ESO-1 抗原肽疫苗共同免疫 HLA-A2 阳性 III~IV 期肿瘤患者, 结果不仅未发现与疫苗相关的毒性反应, 且患者体内可检出持续且强度较大的 T 淋巴细胞免疫反应。因此, 诱导机体产生针对 NY-ESO-1 的有效免疫应答, 可抑制肿瘤生长, 减轻患者肿瘤负担, 从而达到提高疗效的目的。

4 小 结

CTA 是目前最有发展潜力的介导特异性抗肿瘤免疫反应的肿瘤标志物。NY-ESO-1 为免疫原性最强的 CTA 之一, 可有效介导针对肿瘤细胞的适应性免疫应答。NY-ESO-1 抗原肽作为肿瘤疫苗已初步应用于临床试验, 不但取得了较理想的疗效, 且安全可靠, 无任何不良反应, 因此在肿瘤生物免疫治疗中具有广泛应用前景^[28]。

然而, NY-ESO-1 应用于肿瘤治疗也存在一些问题, 例如, 关于 NY-ESO-1 与肿瘤发生、发展及预后相关性的研究结果相差较大。既往研究多集中提高 NY-ESO-1 免疫原性及其对机体免疫功能的激发作用, 而 NY-ESO-1 对肿瘤细胞生物学活性的影响及其作用机制等尚未完全明确, 因此限制了 NY-ESO-1 的临床应用。随着 NY-ESO-1 生物学功能及作用机制的进一步明确, 以及以 NY-ESO-1 为基础的肿瘤疫苗研制和应用研究的深入, 将有助于 NY-ESO-1 在肿瘤生物免疫中的应用, 为肿瘤综合治疗提供新策略。

参考文献

- [1] Chen JL, Dawoodji A, Tarlton A, et al. NY-ESO-1 specific antibody and cellular responses in melanoma patients primed with NY-ESO-1 protein in ISCOMATRIX and boosted with recombinant NY-ESO-1 fowlpox virus[J]. Int J Cancer, 2015, 136(6): 590-601.
- [2] 虞淦军, 万涛. NY-ESO-1 抗原的基础与临床研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2015, 22(1): 104-111.
- [3] Gupta A, Nuber N, Esslinger C, et al. A novel human-derived anti-

- body against NY-ESO-1 improves the efficacy of chemotherapy[J]. *Cancer Immun*, 2013, 15(13): 3-7.
- [4] Liang J, Ding T, Guo ZW, et al. Expression pattern of tumour-associated antigens in hepatocellular carcinoma; association with immune infiltration and disease progression [J]. *Bri J Cancer*, 2013, 109(4): 1031-1039.
- [5] Fujiwara S, Wada H, Kawada J, et al. NY-ESO-1 antibody as a novel tumour marker of gastric cancer[J]. *Bri J Cancer*, 2013, 108(5): 1119-1125.
- [6] Ademuyiwa FO, Bshara W, Attwood K, et al. NY-ESO-1 cancer testis antigen demonstrates high immunogenicity in triple negative breast cancer[J]. *PloS One*, 2012, 6(7): e38783.
- [7] 于琦. 肿瘤-睾丸抗原在乳腺癌中的研究现状[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 14(2): 173-175.
- [8] Nishikawa H, Maeda Y, Ishida T, et al. Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Blood*, 2012, 119(29): 3097-3104.
- [9] Peng YH, Xu YW, Qiu SQ, et al. Combination of autoantibodies against NY-ESO-1 and viral capsid antigen immunoglobulin A for improved detection of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(3): 1096-1102.
- [10] 孙发政, 万国峰, 肖欣. NY-ESO-1 和 MAGE-A1 蛋白在肺癌中的表达及临床意义[J]. *中华临床医师杂志*, 2012, 24(6): 315-317.
- [11] 吴晓江, 王歙, 季加孚. 胃癌中肿瘤/睾丸抗原的表达研究及 NY-ESO-1 蛋白的自身抗体检测[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2005, 37(3): 252-256.
- [12] 王慕文, 毕东滨, 金讯波, 等. NY-ESO-1 基因在膀胱癌中的表达及临床意义的研究[J]. *泌尿外科杂志*, 2010, 2(3): 19-23.
- [13] Konishi J, Toyooka S, Aoe M, et al. The relationship between NY-ESO-1 mRNA expression and clinicopathological features in non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Rep*, 2004, 11(9): 1063-1067.
- [14] Aung PP, Liu YC, Ballester LY, et al. Expression of New York esophageal squamous cell carcinoma-1 in primary and metastatic melanoma[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(2): 259-267.
- [15] 张文敏, 肖刚, 谢丹, 等. 肝细胞癌 NY-ESO-1 基因/蛋白表达与临床病理特征及肿瘤转移的关系[J]. *癌症*, 2005, 24(5): 622-626.
- [16] Shigematsu Y, Hanagiri T, Shiota H, et al. Clinical significance of cancer/testis antigens expression in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(1): 105-110.
- [17] 梁爽, 王晓华, 赵艳明, 等. 直肠癌中肿瘤/睾丸抗原相关基因的表达[J]. *中国实验诊断学*, 2011, 15(1): 91-93.
- [18] 吴晔, 陈同钰, 樊祥山, 等. 食管鳞癌中癌-睾丸抗原 NY-ESO-1 及 MAGE-1 的表达[J]. *实用癌症杂志*, 2007, 22(4): 341-343.
- [19] Badovinac Crnjevic T, Spagnoli G, Juretic A, et al. High expression of MAGE-A10 cancer-testis antigen in triple-negative breast cancer[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1586-1591.
- [20] Van RF, Szmank SM, Zhan F, et al. NY-ESO-1 is highly expressed in poor-prognosis multiple myeloma and induces spontaneous humoral and cellular immune responses[J]. *Blood*, 2005, 105(10): 3939-3944.
- [21] 陈军, 吴蔚. 60 例食管癌中特异性细胞免疫应答状态与生存率的关系分析[J]. *重庆医学*, 2009, 38(10): 1381-1383.
- [22] Liu Y, Tian X, Leitner WW, et al. Polymeric structure and host Toll-like receptor 4 dictate immunogenicity of NY-ESO-1 antigen in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(43): 37077-37084.
- [23] Odunsi K, Jungbluth AA, Stockert E, et al. NY-ESO-1 and LAGE-1 cancer-testis antigens are potential targets for immunotherapy in epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(18): 6076-6083.
- [24] Almstedt M, Blagitko-Dorfsa N, Duque-Afonso J, et al. The DNA demethylating agent 5-aza-2-deoxycytidine induces expression of NY-ESO-1 and other cancer/testis antigens in myeloid leukemia cells[J]. *Leuk Res*, 2010, 34(4): 899-905.
- [25] 杨荣秉, 梁伟, 连觅, 等. 肿瘤坏死因子 α 和甲基化转移酶抑制 siRNA 对 Raji 细胞中癌-睾丸抗原表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(1): 1-4.
- [26] 梁伟, 徐兰, 杨荣秉, 等. DNA 甲基转移酶基因干扰对 K562 细胞癌-睾丸抗原表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2011, 20(11): 3801-3804.
- [27] 郭佳, 田洲, 顾娜, 等. 转染 NY-ESO-1 特异性 TCR 增强人 PBMC 对 NY-ESO-1 阳性肿瘤细胞的特异性细胞毒性[J]. *基础医学与临床*, 2013, 33(3): 303-307.
- [28] Xiong G, Huang ZY, Cai KC, et al. Differentially expressed proteins between esophageal squamous cell carcinoma and adjacent normal esophageal tissue[J]. *J Med Biochem*, 2012, 31(2): 107-114.

(收稿日期: 2015-05-08)

• 综 述 •

运用“偎脓长肉”治疗感染创面对致病菌的影响

田 洹¹, 胡文斌²综述, 毛艳军¹审校

(1. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃兰州 730020; 2. 甘肃中医药大学 2013 级硕士班, 甘肃兰州 730000)

关键词: 偎脓长肉; 感染性创面; 致病菌; 湿性愈合疗法

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 21. 025

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)21-3141-03

自然开放性创伤是外科常见病, 临床多采用手术治疗。对于开放性创伤、手术切口、压疮及糖尿病足等多采用广谱抗菌药物治疗, 可控制感染, 疗效较佳。然而, 随着抗菌药物的广泛应用, 甚至不合理应用, 致病菌耐药性逐渐增强。即使出现新的抗菌药物, 细菌高突变性也可使其获得耐药性。甚至部分超

级细菌已对绝大多数抗菌药物耐药。由于中医药可作用于机体多靶点、多部位, 既可抑制甚至杀灭致病菌, 又可促进损伤修复, 且很少会发生细菌耐药。因此, 中医药在感染性疾病治疗中的应用日益受到重视。其中, 中医外治法中的“偎脓长肉”疗法对感染性创面有良好的疗效。本文分析了“偎脓长肉”治疗