



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.012
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.012
Chinese Journal of General Surgery, 2015, 24(1):63-69.

• 基础研究 •

TGF- β 1、Smad7 与树突状细胞在结直肠癌肝转移中作用的初步研究

刘贤伟¹, 曹俊达², 熊功友¹, 余昌达¹, 张建华³, 董钦生³, 周丁华³

(江西省九江市第一人民医院 1. 普通外科 2. 心血管内科, 江西九江 332200; 3. 中国人民解放军第二炮兵总医院 普通外科, 北京 100088)

摘要

目的: 探讨结直肠癌肝转移(CRLM)组织中TGF- β 1、Smad7表达和树突状细胞(DC)的变化及临床意义。
方法: 采用免疫组化法检测TGF- β 1、Smad7、CD1 α (未成熟DC标志)和CD83 (成熟DC标志)在CRLM组织和CRLM术后切缘阴性的正常肝组织中的表达, 分析CRLM组织中以上指标表达之间的关系以及与原发灶特征的关系。

结果: CRLM组织中TGF- β 1、Smad7、和CD1 α 的表达明显高于正常肝组织组(均 $P < 0.05$), 且CRLM组织中彼此表达之间呈正相关关系($r = 0.455$ 、 $r = 0.623$ 、 $r = 0.448$, 均 $P < 0.05$); CD83在CRLM组织中基本为全阴性表达, 而在正常肝组织组中仅2例呈弱阳性表达。TGF- β 1、Smad7、和CD1 α 的表达均与CRLM患者原发灶的肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移有关(均 $P < 0.05$), 而与原发灶肿瘤分化程度无关($P > 0.05$)。

结论: TGF- β 1、Smad7 α 的高表达及未成熟DC数量的增加可能共同促进CRLM的发生、发展。

关键词

肝肿瘤 / 继发性; 结直肠肿瘤; 肿瘤转移; 树突状细胞; 转化生长因子 β 1
中图分类号: R735.7

Preliminary study of roles of TGF- 1, Smad7 and dendritic cells in colorectal cancer liver metastases

LIU Xianwei¹, CAO Junda², XIONG Gongyou¹, YU Changda¹, ZHANG Jianhua³, DONG Qinsheng³, ZHOU Dinghua³

(1. Department of General Surgery 2. Department of Cardiovascular Medicine, Jiujiang First People's Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China; 3. Department of General Surgery, the Second Artillery General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100088, China)

Abstract

Objective: To investigate the expressions of TGF- β 1 and Smad7 and change of dendritic cells (DCs) in colorectal cancer liver metastases (CRLM) tissue and the clinical significance.

Methods: The expressions of TGF- β 1, Smad7, CD1 α (marker of immature DCs) and CD83 (marker of mature DCs) in resection specimens of CRLM tissue and normal liver tissue around the CRLM with negative margin were determined by immunohistochemical staining. The mutual relations among these expressions in CRLM tissue and their relations with the characteristics of the primary tumor were analyzed.

Results: The expressions of TGF- β 1, Smad7, and CD1 α in CRLM tissue were significantly higher than those in

收稿日期: 2014-06-17; 修订日期: 2014-09-17。

作者简介: 刘贤伟, 江西省九江市第一人民医院住院医师, 主要从事普通外科肿瘤方面的研究。

通信作者: 周丁华, Email: zhouhd@sina.com

normal liver tissue (all $P < 0.05$), and their expressions showed mutual positive correlations in CRLM tissue ($r = 0.455$, $r = 0.623$, $r = 0.448$, all $P < 0.05$); CD83 expression was negative in almost all the studied CRLM tissue specimens, and only two cases of weak positive expression were found in the normal liver tissue specimens. All expressions of TGF- β 1, Smad7 and CD1 α were significantly related to the depth of invasion of the primary tumor and lymph node metastasis (all $P < 0.05$), but irrelevant to differentiation of the primary tumor ($P > 0.05$) in CRLM patients.

Conclusion: The high TGF- β 1 and Smad7 expressions and increased immature DCs number may together promote the occurrence and development of CRLM.

Key words

Liver Neoplasms/secondary; Colorectal Neoplasms; Neoplasm Metastasis; Dendritic Cells; Transforming Growth Factor β 1

CLC number: R735.7

结直肠癌是常见的消化系恶性肿瘤，肝脏是结直肠癌常见和重要的远处转移部位^[1]。肝转移不仅是结直肠癌治疗的重点和难点，也是结直肠癌治疗失败的最重要因素之一^[2]。肝切除术是结直肠癌肝转移（colorectal liver metastases, CRLM）患者唯一可获得良好效果的治疗手段^[3]，近年来，CRLM术后生存率虽有明显提升^[4]，但切除率低、复发率高等问题仍然困扰着临床医师及患者。肿瘤的免疫治疗是近年来的研究热点，CRLM的治疗若在免疫学方面取得突破将为其治疗提供新的途径。

转化生长因子 β 1（transforming growth factor- β 1, TGF- β 1）是一类生物学功能广泛的细胞因子，其信号转导途径参与控制众多生物学过程，包括细胞的增殖及存活、分化、迁移、血管生成和免疫监视等，与人类恶性肿瘤的进展关系密切^[5]。Smad7蛋白是TGF- β /Smads信号通路的抑制因子，通过阻断激活Smad蛋白磷酸化的受体起着抑制TGF- β 信号的作用，进而通过负反馈作用，促使TGF- β 1的过度表达。树突状细胞（dendritic cells, DC）在已知的专职抗原呈递细胞（antigen presenting cell, APC）中功能最强，能高效摄取和呈递抗原，并发起和调节免疫反应^[6]，处于启动、调节并维持免疫应答的中心环节，在机体抗肿瘤免疫中发挥关键作用^[7]。

在CRLM中TGF- β 1、Smad7和树突状细胞三者之间的关系尚未明确，本研究采用免疫组化SP法检测CRLM中TGF- β 1、Smad7、CD1 α （未成熟DC标志）和CD83（成熟DC标志）的表达情况，分析其相互关系，并探讨其临床意义；为CRLM的DC免疫治疗及TGF- β 1、Smad7蛋白抑制剂治疗提供初步的临床指导。

1 材料与方法

1.1 研究对象

CRLM患者肝肿瘤组织标本57例，取自中国人民解放军第二炮兵总医院2008年2月—2013年12月CRLM患者手术切除或穿刺活检的肝脏肿瘤组织标本。每例组织标本均以HE染色明确诊断，术前均未接受化疗、放疗、TACE、射频消融等针对肝脏肿瘤的治疗，且手术切除或穿刺活检前半年内未使用过可能影响免疫功能的药物。其中男34例，女23例；年龄37~78岁，平均（57.13 \pm 10.52）岁。对照组35例，取自中国人民解放军第二炮兵总医院同期CRLM术后切缘阴性的正常肝脏组织标本，其中男21例，女14例；年龄39~78岁，平均年龄（57.63 \pm 10.72）岁。

1.2 主要试剂

小鼠抗人TGF- β 1（ab27969）单克隆抗体、小鼠抗人Smad7（ab55493）单克隆抗体、小鼠抗人CD1 α （ab113618）单克隆抗体、小鼠抗人CD83（ab49324）单克隆抗体均购于美国Abcom公司；SP免疫组化染色试剂盒、枸橼酸钠抗原修复缓冲液（粉剂）（0.01 mol/L, pH6.0）、DAB显色试剂盒均购于北京中杉金桥生物技术有限公司；二抗试剂盒（KIT5010）购于福建迈新生物技术开发有限公司；EDTA抗原修复液（C1034）（50 \times , pH9.0）购于北京索莱宝科技有限公司。

1.3 免疫组化染色

1.3.1 方法 采用SP免疫组织化学染色法检测CRLM组织和切缘阴性正常肝组织中TGF- β 1、Smad7、CD1 α 和CD83的表达情况。

1.3.2 步骤 严格按照免疫组化SP法步骤操作，根据抗体的要求，TGF- β 1和Smad7组织标本采

用枸橼酸钠修复液高压抗原修复, CD1 α 和CD83组织标本采用EDTA(ethylene diamine tetraacetic acid)修复液高压抗原修复。

1.3.3 结果判断 采用已知各蛋白的阳性切片作为阳性对照,以PBS液代替一组一抗作为阴性对照组。随机选取每例切片各5个视野,每个视野100个细胞,计数500个细胞中阳性染色细胞数。染色强度分级依据FDA推荐的4级分级法:阴性(-):组织细胞无着色或阳性细胞占有比<5%;弱阳性(+):组织细胞轻度着色,呈淡黄色,阳性细胞占有比为5%~25%;阳性(++):组织细胞着色良好,呈深黄色,阳性细胞占有比为25%~50%;强阳性(+++):组织细胞着色明显,呈棕黄色,阳性细胞占有比>50%。

1.4 统计学处理

应用SPSS 19.0软件包进行统计分析,数据均用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,各指标组内的结果比较及组间的结果比较均采用 χ^2 检验,取 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRLM组织与正常肝组织中TGF- β 1、Smad7、CD1 α 和CD83的表达

TGF- β 1、Smad7、CD1 α 在CRLM组织中的表达阳性率高于较切缘阴性的正常肝组织;CD83在肝肿瘤组织与切缘阴性的正常肝组织中基本呈全阴性表达。CRLM组织中TGF- β 1、Smad7和CD1 α 蛋白的阳性着色呈棕黄色或深黄色,均定位于癌巢内、肿瘤周边及正常组织之间的细胞质或细胞膜(图1);TGF- β 1表达阳性率为77.2%(44/57),Smad7表达阳性率为70.2%(40/57),CD1 α 表达阳性率为66.7%(38/57),CD83表达阳性率为0%(0/57)。切缘阴性的正常肝组织中TGF- β 1表达阳性率20%(7/35),Smad7表达阳性率25.7%(9/35),CD1 α 表达阳性率34.3%(12/35),CD83表达阳性率为5.7%(2/35)(图2)。TGF- β 1、Smad7、CD1 α 在肝肿瘤组织与切缘阴性正常肝组织中的表达差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);而CD83因仅在切缘阴性的正常肝组织中有2例呈弱阳性表达,无统计学意义($P>0.05$)(表1)。

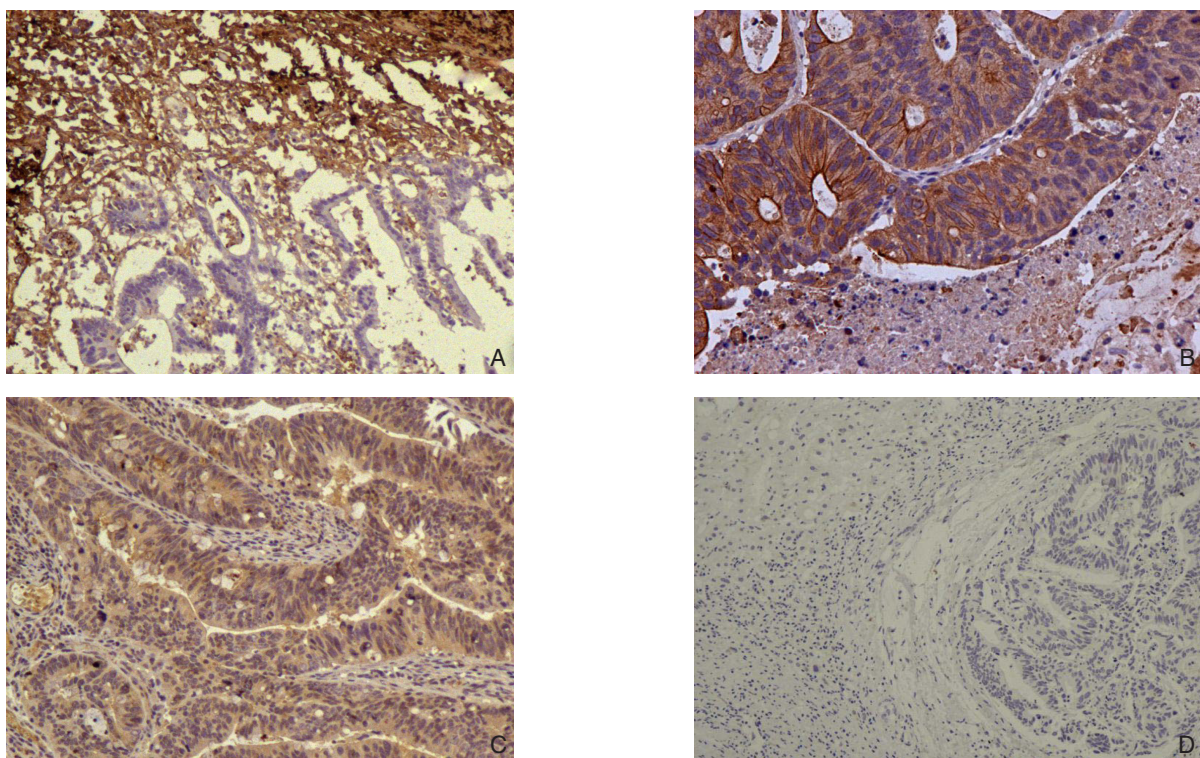


图1 CRLM组织免疫组化检测($\times 200$) A: TGF- β 1阳性表达; B: Smad7阳性表达; C: CD1 α 阳性表达; D: CD83阴性表达

Figure 1 Immunohistochemical staining of the CRLM tissues ($\times 200$) A: Positive TGF- β 1 expression; B: Positive Smad7 expression; C: Positive CD1 α expression; D: Negative CD83 expression

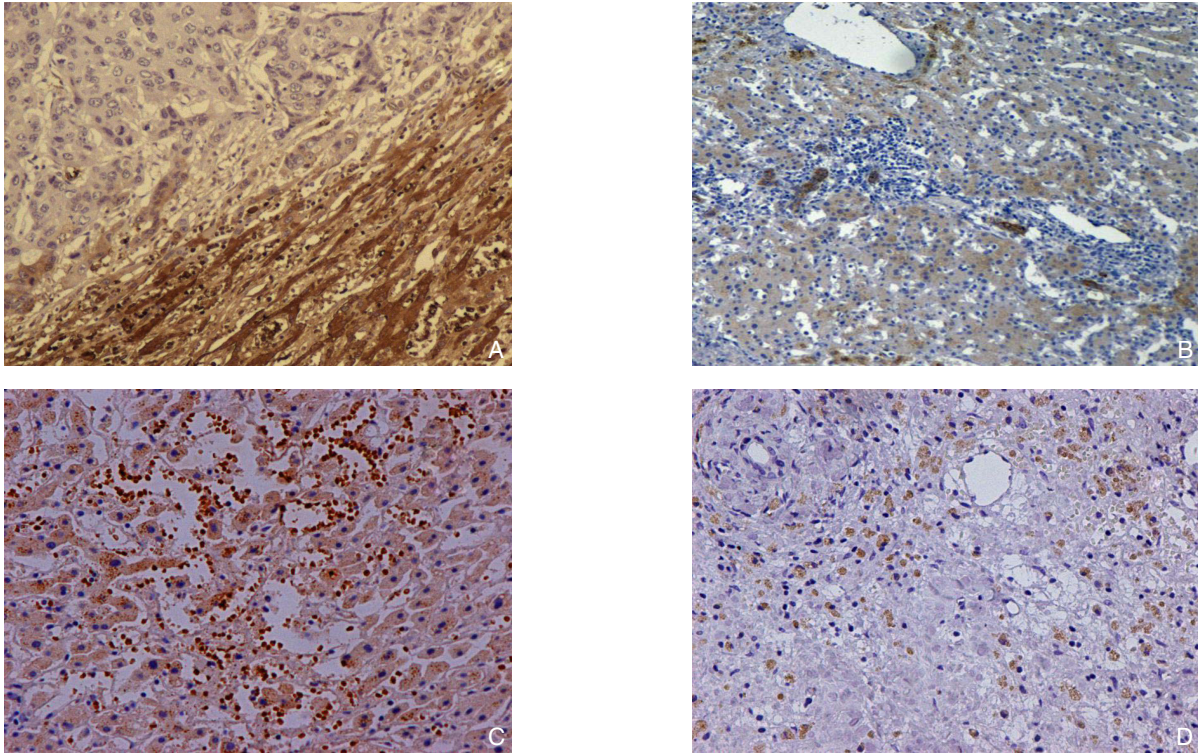


图 2 正常肝组织免疫组化检测 (×200) A: TGF-β1 阳性表达; B: Smad7 阳性表达; C: CD1α 阳性表达; D: CD83 阳性表达

Figure 2 Immunohistochemical staining of the normal liver tissues (×200) A: Positive TGF-β1 expression; B: Positive Smad7 expression; C: Positive CD1α expression; D: Positive CD83 expression

表 1 TGF-β1、Smad7、CD1α 和 CD83 在 CRLM 组织与正常肝组织中的表达 [n(%)]

Table 1 Expressions of TGF-β1, Smad7, CD1α and CD83 in CRLM and normal liver tissues [n(%)]

指标	CRLM 组织	正常肝组织组	χ^2	P
TGF-β1				
阳性	44 (77.2)	7 (20.0)	28.712	0.000
阴性	13 (22.8)	28 (80.0)		
Smad7				
阳性	40 (70.2)	9 (25.7)	17.220	0.000
阴性	17 (29.8)	26 (74.3)		
CD1α				
阳性	38 (66.7)	12 (34.3)	9.164	0.002
阴性	19 (33.3)	23 (65.7)		
CD83				
阳性	0 (0.0)	2 (5.7)	1.185	0.142
阴性	57 (100.0)	33 (94.3)		

2.2 CRLM 组织中 TGF-β1、Smad7 和 CD1α 表达之间的关系

本组 44 例 TGF-β1 表达阳性的肿瘤组织病

例中, Smad7 表达的阳性率为 79.5% (35/44); CD1α 表达的阳性率为 81.8% (36/44); 40 例 Smad7 表达阳性的肿瘤组织病例中, CD1α 表达的阳性率为 87.5% (35/40)。在 CRLM 组织中 TGF-β1 与 Smad7、CD1α 的表达均呈正相关 ($r=0.455$, $P=0.004$; $r=0.623$, $P=0.000$); 同时 Smad7 与 CD1α 的表达也呈正相关 ($r=0.448$, $P=0.004$)。

2.3 TGF-β1、Smad7 和 CD1α 的表达与 CRLM 原发灶特征的关系

TGF-β1、Smad7 和 CD1α 的表达与原发灶肿瘤分化程度无关 ($P>0.05$); TGF-β1、Smad7 和 CD1α 与原发灶肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移关系密切; $T_3\sim T_4$ 期、有淋巴结转移组的表达明显高于 $T_1\sim T_2$ 期、无淋巴结转移组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$); CD83 因在肝肿瘤组织中无阳性表达, 无法进行统计学分析 (表 2)。

表2 TGF- β 1、Smad7、CD1 α 与原发灶特征的关系[n(%)]Table 2 Relations of TGF- β 1, Smad7 and CD1 α expressions with the characteristics of the primary tumor [n(%)]

因素	n	TGF- β 1 阳性	P	Smad7 阳性	P	CD1 α 阳性	P
分化程度							
高分化	27	21 (77.8)	0.920	18 (66.7)	0.583	17 (63.0)	0.574
中低分化	30	23 (76.7)		22 (73.3)		21 (70.0)	
浸润深度							
T ₁ ~T ₂	18	11 (61.1)	0.049	6 (33.3)	0.000	7 (38.9)	0.003
T ₃ ~T ₄	39	33 (84.6)		34 (87.2)		31 (79.5)	
淋巴结转移							
有	31	29 (93.5)	0.002	29 (93.5)	0.000	27 (87.1)	0.002
无	26	15 (57.5)		11 (42.3)		9 (34.6)	

3 讨论

人类组织中TGF- β 包含TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3几种亚型,其中,TGF- β 1是TGF- β 超家族中含量最多、生物活性最明显、作用最强的生长因子,具有广泛的生物学功能。最初,关于TGF- β 1的研究主要集中在实体脏器的纤维化,尤其是肝脏和胰腺的纤维化;但近年来的研究显示TGF- β 1在肿瘤的进展中也起着重要作用,其高表达预示者患者预后差^[8]。其信号通路在CRLM的进展中发挥着双刃剑的作用,在结直肠癌形成的早期阶段,一方面通过维持结直肠癌内皮细胞的生理性功能,预防正常细胞的病理性转化,另一方面通过抑制肿瘤细胞的增殖、增生,进而诱导其凋亡^[9],避免肿瘤的进一步发展,尤其是限制其转移;而在肿瘤进展期及晚期阶段,TGF- β 1不仅可由肿瘤细胞通过自分泌和旁分泌产生,且其对肿瘤细胞的抑制作用降低或消失,从而肿瘤细胞出现优势生长;还可以通过加强细胞播散、刺激血管形成、合成细胞外基质及抑制免疫等功能促进肿瘤细胞的生长、浸润、转移和复发,从而加大CRLM形成的可能性。

本研究结果提示:TGF- β 1在T₃~T₄期原发灶组中的表达显著高于T₁~T₂期组;在伴淋巴结转移的原发灶组中的表达亦显著高于无淋巴结转移组,说明TGF- β 1与结直肠癌的侵袭转移能力密切相关。结合以上理论可知,在结直肠癌发生肝转移之后,肝转移肿瘤亦继续通过自分泌和旁分泌产生大量TGF- β 1,而TGF- β 1又通过刺激血管形成、加强细胞播散、抑制机体免疫的功能,促进CRLM的进一步发展。

另有研究^[10-11]发现,TGF- β 1不影响未成熟DC标志CD1 α 的表达,但能显著下调成熟DC标志

CD83的表达。表明TGF- β 1不影响DC的分化,但能抑制DC的成熟,本研究也证实这一结论,57例CRLM肝肿瘤组织中CD1 α 的表达明显高于35例切缘阴性正常肝组织,且CD83除切缘阴性肝组织组中2例呈弱阳性表达外,余皆为阴性表达。由此可推断,在肝转移的肿瘤癌巢内及肿瘤细胞和正常组织之间,因TGF- β 1的表达增高导致成熟DC的浸润减少,致使在肝脏肿瘤局部出现促进肿瘤发展的能力不断增强,而机体的抗肿瘤免疫能力不断减弱的恶性微环境。

Smad蛋白家族是迄今发现的TGF- β 家族受体激酶作用关键的底物,广泛分布于果蝇和各类哺乳动物的细胞中,主要介导细胞内的TGF- β 转导。Smad蛋白主要分为3种类型:(1)由受体激酶激活的一类Smad蛋白,是TGF- β 家族中受体激酶的直接底物;(2)共同介导或辅助型的一类Smad蛋白,主要与第一类Smad蛋白相连,参与到TGF- β /Smad信号转导中;(3)拮抗性抑制性的一类Smad蛋白,其能阻断受体激活上述第一类的Smad蛋白,抑制其他底物的信号转导。Smad蛋白功能的改变早已被证实参与众多恶性肿瘤的发生、发展。Smad7属于上述第三类的抑制性Smad蛋白,是TGF- β /Smad信号转导通路的抑制因子,是细胞中TGF- β R I型受体丝氨酸/苏氨酸激酶的拮抗蛋白,能与TGF- β R I型受体结合限制上述第一类Smad蛋白的磷酸化,从而干扰TGF- β 信号转导,通过负反馈调节诱导内源性TGF- β 过表达^[12]。TGF- β 信号通路中转导的受体与细胞内信号转导的Smad7蛋白组成一条促进肿瘤发展的通路,而在此过程中Smad7蛋白发挥着至关重要的作用。大量证据表明,Smad7蛋白使TGF- β 信号受到干扰对肿瘤的发展是非常重要的,而肿瘤的远处转移往往与TGF- β 1对肿瘤的抑制功能丧失密切相关^[13]。

本研究结果亦表明在肿瘤组织中随着Smad7蛋白表达的加强, TGF- β 1的表达也呈增强趋势, 两者呈明显正相关; 同时, Smad7蛋白的表达与原发灶的肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移关系密切, 亦说明Smad7蛋白的表达与结直肠癌的侵袭、转移能力密切相关。同时结合TGF- β 1及Smad7的相关理论, 可推测TGF- β 1和Smad7在CRLM的发生发展中具有协同作用, Smad7的高表达可能为TGF- β 1在结直肠癌的进展中发挥着双刃剑的作用的关键因素。

DC是具有摄取、加工、处理和呈递抗原功能的专职APC, 不仅能协调固有免疫, 也能协调适应性免疫应答。DC的浸润密度一定程度上反映了机体抗肿瘤免疫能力的强度。而DC的功能依赖的是其成熟状态, 成熟DC能激活免疫应答, 未成熟DC则是诱导免疫耐受^[14]。CD83是人体成熟DC的特征性标志, 其激活淋巴细胞功能最强。自身摄取和加工抗原的能力较弱, 然其特征性的表达主要组织相容性复合体I类和II类分子、CD80和CD86等共刺激分子及CD40、CD44等黏附因子, 因此在免疫器官中的T细胞区域, DC能有效地将抗原呈递给抗原特异性T细胞并活化初始T细胞, 产生特异杀伤肿瘤细胞的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)^[15]。同时, DC不仅可通过分泌趋化因子(chemotactic cytokines, CCK)促进T细胞聚集, 以增强细胞免疫^[16], 还可直接活化CD4⁺T细胞, 再辅助CD8⁺T细胞活化, 增强机体抗肿瘤免疫应答^[17]。由于成熟DC的低水平表达, 不能使肿瘤抗原引起机体有效的免疫应答, 从而诱导T淋巴细胞的无功能状态, 使得机体的免疫系统不能有效清除肿瘤细胞, 是肿瘤无限制性生长的主要原因之一^[18]。未成熟DC具有极强的抗原吞噬能力, 在摄取抗原或受到某些因素刺激时即分化为成熟的DC。CD1 α 作为未成熟DC的特征性标志, 是一种提呈脂类抗原的分子, 已广泛应用于DC分离、纯化和体外培养的鉴定。研究显示体外诱导、培养人外周血单核细胞获得的未成熟DC中度表达CD1 α , 而在成熟DC期CD83分子有高水平表达^[19]。

Miyagawa等^[20]在研究CRLM的肝脏切除标本中, 发现肿瘤浸润边缘的正常肝组织中大量存在CD83细胞, 且若每个视野中的CD83细胞<2个, 预后较差, 术后5年生存率显著低于CD83>2个的患者(23.1% vs. 47.5%, $P<0.05$)。本研究结果

显示, CD1 α 在肿瘤组织组的表达明显高于切缘阴性肝组织组, 与原发灶的肿瘤浸润深度、有无淋巴结转移的关系也具有统计学意义; 而CD83在CRLM肿瘤组织中为全阴性表达, 仅在切缘阴性正常肝组织中有2例弱阳性表达, 说明CRLM组织能在癌巢内、肿瘤周边及正常组织之间积极招募未成熟DC, 而TGF- β 1和Smad7的高表达可明显抑制未成熟DC的成熟, 显示明显的免疫低反应状态的肿瘤微环境。诚然, 关于CD83的实验结果可能与两组组织中成熟DC较少及本次研究的样本量少有关。

综上所述, TGF- β 1、Smad7、CD1 α 的高表达及CD83的低表达水平可能共同促进CRLM的发生、发展; DC免疫治疗有可能提高CRLM的临床疗效及患者免疫功能, 甚至避免CRLM的发生; 鉴于TGF- β 1和Smad7在CRLM中的重要作用, 笔者推测两种蛋白的抑制剂对CRLM的预防及治疗也具有重大的研究意义。

参考文献

- [1] 许浩, 王家胜, 王恒, 等. 射频消融对比手术切除治疗孤立性结直肠癌肝转移肿瘤的Meta分析[J]. 中国普通外科, 2013, 22(7):835-840.
- [2] 张言, 李启驹, 王伟, 等. 结直肠癌肝转移患者的预后因素分析[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(4):438-441.
- [3] 倪俊声, 周伟平. 结直肠癌肝转移外科治疗策略[J]. 肝胆外科杂志, 2011, 19(1):67-69.
- [4] Viganò L, Russolillo N, Ferrero A, et al. Evolution of long-term outcome of liver resection for colorectal metastases: analysis of actual 5-year survival rates over two decades[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(6):2035-2044.
- [5] Amirghofran Z, Jalali SA, Ghaderi A, et al. Genetic polymorphism in the transforming growth factor beta1 gene (-509 C/T and -800 G/A) and colorectal cancer[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2009, 190(1):21-25.
- [6] Kunitani H, Shimizu Y, Murata H, et al. Phenotypic analysis of circulating and intrahepatic dendritic cell subsets in patients with chronic liver diseases[J]. J Hepatol, 2002, 36(6):734-741.
- [7] Melief CJ. Cancer immunotherapy by dendritic cells[J]. Immunity, 2008, 29(3):372-383.
- [8] Gulubova M, Manolova I, Ananiev J, et al. Role of TGF-beta1, its receptor TGFbetaRII, and Smad proteins in the progression of colorectal cancer[J]. Int J Colorectal Dis, 2010, 25(5):591-599.
- [9] Sulkowska M, Wincewica A, Sulkowski S, et al. Relations of TGF-beta1 with HIF-1 alpha, GLUT-1 and longer survival of colorectal cancer patients[J]. Pathology, 2009, 41(3):254-260.
- [10] Gulubova M, Manolova I, Ananiev J, et al. Relationship of TGF-beta1 and Smad7 expression with decreased dendritic cell infiltration in liver gastrointestinal cancer metastasis[J]. APMIS, 2013,

- 121(10):967-975.
- [11] 张伟, 胡可胜, 孙续国. TGF- β 1对单核细胞来源的树突状细胞表型和功能的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(12):1101-1102.
- [12] Mori Y, Chen SJ, Varga J. Expression and regulation of intracellular SMAD signaling in scleroderma skin fibroblasts[J]. Arthritis Rheum, 2003, 48(7):1964-1978.
- [13] Halder SK, Rachakonda G, Deane NG, et al. Smad7 induces hepatic metastasis in colorectal cancer[J]. Brit J Cancer, 2008, 99(6):957-965.
- [14] van Duivenvoorde LM, van Mierlo GJ, Boonman ZF, et al. Dendritic cells:vehicles for tolerance induction and prevention of autoimmune diseases[J]. Immunobiology, 2006, 211(6/8):627-632.
- [15] Feng F, Wang YC, Hu XB, et al. The transcription factor RBP-J-mediated signaling is essential for dendritic cells to evoke efficient anti-tumor immune responses in mice[J]. Mol Cancer, 2010, 9: 90. doi: 10.1186/1476-4598-9-90.
- [16] Schuler G. Dendritic cells in cancer immunotherapy[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(8):2123-2130.
- [17] Sun JC, Pan K, Chen MS, et al. Dendritic cells-mediated CTLs targeting hepatocellular carcinoma stem cells[J]. Cancer Biol Ther, 2010, 10(4):368-375.
- [18] Rouard H, Léon A, Klonjowski B, et al. Adenoviral transduction of human 'clinical grade' immature dendritic cells enhances costimulatory molecule expression and T-cell stimulatory capacity[J]. J Immunol Method B, 2000, 241(1/2):69-81.
- [19] 侯治富, 郭楠, 高中, 等. 人外周血树突状细胞的诱导与鉴定[J]. 吉林大学学报:医学版, 2005, 31(5):657-660.
- [20] Miyagawa S, Soeda J, Takagi S, et al. Prognostic significance of mature dendritic cells and factors associated with their accumulation in metastatic liver tumor from colorectal cancer[J]. Hum Pathol, 2004, 35(11):1392-1396.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 刘贤伟, 曹俊达, 熊功友, 等. TGF- β 1、Smad7与树突状细胞在结直肠癌肝转移中作用的初步研究[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(1):63-69. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.012
Cite this article as: LIU XW, CAO JD, XIONG GY, et al. Preliminary study of roles of TGF- β 1, Smad7 and dendritic cells in colorectal cancer liver metastases[J]. Chin J Gen Surg, 2015, 24(1):63-69. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.012

招募《中国普通外科杂志》中青年编委兼审稿专家启事

《中国普通外科杂志》(ISSN1005-6947/CN43-1213R)由国家教育部主管,中南大学主办,中南大学湘雅医院承办,是我国普通外科领域创刊较早、影响较大的学术期刊,创刊24年以来致力于促进普通外学术交流和学科发展,以严谨的工作作风和甘为人梯的精神服务于广大普外工作者,得到了业界专家、学者的一致好评。

杂志开设栏目有: AME 科研时间专栏、国际在线·专题述评、国际在线·手术视频、述评、专家笔谈、专题研究、基础研究、临床研究、文献综述、简要论著、临床报道、误诊误治与分析、经验与教训、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。

为进一步满足期刊发展的需要、活跃学术气氛、促进学科发展、给国内普通外科领域学者搭建一个更好的学术交流平台,本刊于2015年开始与 AME 杂志社合作。经编委会讨论决定面向广大中青年医生招募一批中青年编委。

《中国普通外科杂志》第一届中青年编委兼审稿专家招募事项:

1. 招募人数: 面向广大丁香园站友招募第一届中青年编委兼审稿专家 60 名。
 2. 入选条件: (1)积极参与《中国普通外科杂志》的投稿和审稿工作; (2)积极参加《中国普通外科杂志》主办和协办的各类学术会议; (3)硕士及以上学历; (4)以第一作者发表 SCI 论文 1 篇或中文论文 5 篇以上; (5)主持国家级课题、获重大研究成果或丁香园版主优先考虑。
 3. 中青年编委权利: (1)聘期 1 年, 第一个季度考核合格后, 颁发《中国普通外科杂志》第一届中青年编委会委员聘用证书, 根据投稿、推荐稿件、审稿等情况, 综合考核后决定次年是否续聘; (2)中青年编委本人文章通过审稿后可优先发表, 审稿周期加快; (3)表现突出者可考虑吸收进入本刊编委会。
 4. 中青年编委义务: (1)积极为本刊的发展与推广献计献策; (2)每年至少投稿或推荐 3 篇文章到本刊; (3)积极参加审稿工作, 每两个月至少审稿 1 篇; (4)参加本刊中青年编委会会议。
 5. 报名方式: 按要求填写“《中国普通外科杂志》中青年编委兼审稿人申请表”(下载: <http://www.zpwz.net/CN/column/column109.shtml>), 发送到: pw4327400@126.com
 6. 截止时间: 2015 年 2 月 20 日(周五)晚上 8 点截止。
- 欢迎大家积极报名!

中国普通外科杂志编辑部

2015-01-15