

# 大肠癌组织 HLA - I 类抗原及相关分子的表达意义

申龙树, 黄培林, 张建琼

申龙树, 黄培林, 东南大学基础医学院病理学系 江苏省南京市 210009  
张建琼, 东南大学遗传研究中心, HLA 表达与肿瘤国际参考实验室 江苏省南京市 210009  
申龙树, 男, 1970-02-03 出生, 江苏省南京市人, 汉族, 东南大学医学院病理学硕士研究生, 研究方向为肿瘤免疫学。  
项目负责人: 黄培林, 210009, 江苏省南京市丁家桥 87 号, 东南大学基础医学院病理学系。hpl@seu.edu.cn  
电话: 025-83272450 传真: 025-83272392  
收稿日期: 2003-09-08 接受日期: 2003-10-27

## Expression of HLA molecule in colorectal cancer tissue

Long-Shu Shen, Pei-Lin Huang, Jian-Qiong Zhang

Long-Shu Shen, Pei-Lin Huang, Department of Pathology, Basic Medical College, Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China  
Jian-Qiong Zhang, Department of Genetics, Southeast University Medical School, International "HLA Expression in Cancer" Chinese Research Center, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China  
Correspondence to: Pei-Lin Huang, Department of Pathology, Basic Medical College, Southeast University Medical School, 87 Dingjiaqiaolu, Nanjing 210009, Jiangsu Province, China. hpl@seu.edu.cn  
Received: 2003-09-08 Accepted: 2003-10-27

## Abstract

**AIM:** To study the relationship between the expression of HLA class I and clinicopathological significance in colorectal cancers.

**METHODS:** Expression of HLA class I and associated proteins was studied by immunohistochemistry in colorectal cancer, histologically normal mucosa adjacent to cancer (<3 cm), and histologically normal mucosa distant from cancer. Several monoclonal antibodies (mAbs) were used in this study: HC10 and HCA2 reacted with the nonmorphic determinant of heavy chain of HLA class I antigen; L368 reacted with  $\beta_2$  microglobulin; SY1 reacted with LMP2 antigen, and TO-5 reacted with calnexin.

**RESULTS:** In colorectal cancer tissues, the expression of HLA -A,B/C,  $\beta_2$ M, LMP2 and calnexin were reduced compared to that of both in histologically normal mucosa adjacent to cancer and histologically normal mucosa distant from cancer ( $P=0.001$ ). The expression of calnexin in cancer was also reduced compared to that of both in histologically normal mucosa adjacent to cancer and histologically normal mucosa distant from cancer ( $P=0.004$ ). The expression of HLA-B/C antigen in cancer was associated with diverse groups of pathological stage. With increase in Dukes staging of the cancer, the expression of HLA-B/C downregulated, in which that in Dukes A was higher than that in Dukes D ( $P=0.0262$ ).

**CONCLUSION:** The expression of HLA class I and associated protein is downregulated in the colorectal cancer tissue. It may be one important mechanism by which colorectal can-

cer cell escapes immune surveillance.

Shen LS, Huang PL, Zhang JQ. Expression of HLA molecule in colorectal cancer tissue. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(4):897-901

## 摘要

**目的:** 探讨大肠癌组织 HLA - I 类分子及相关分子表达及其意义。

**方法:** 用免疫组化的方法, 以切端黏膜作为正常对照, 检测大肠癌组织、癌旁组织和正常黏膜组织中 HLA - I 类分子及相关分子的表达, 并结合肿瘤的临床病理资料综合分析。

**结果:** 受检的大肠癌组织中重链 HLA - A 位点、B/C 位点及轻链  $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ M)较其相应正常黏膜表达明显下调 ( $P=0.001$ ); 肠癌中低分子量多肽(LMP2)( $P=0.001$ ), 钙联蛋白(calnexin)( $P=0.004$ )较正常黏膜表达明显下调; 肠癌中 HLA - I 类分子表达与肿瘤分化无关; 随着肿瘤的 Dukes 分期, 癌组织中 HLA - I 类分子表达渐次降低, 但各位点表达情况并不相同, HLA - B/C 表达水平与肿瘤分期相关, 其在 Dukes A 期表达水平高于 D 期( $P=0.0262$ )。

**结论:** 肠癌组织及癌旁黏膜中 HLA - I 类分子、低分子量多肽及钙联蛋白较正常黏膜表达明显下调; 肠癌组织中 HLA - B/C 位点随着肿瘤 Dukes 分期演进其表达下调。

申龙树, 黄培林, 张建琼. 大肠癌组织 HLA - I 类抗原及相关分子的表达意义. *世界华人消化杂志* 2004;12(4):897-901

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/897.asp>

## 0 引言

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)在肿瘤中表达下调或丢失使肿瘤抗原不能与 HLA - I 类抗原结合而递呈, 细胞毒性淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)不能识别肿瘤抗原, 导致肿瘤细胞逃避 CTL 杀伤作用而存活, 这是肿瘤逃避机体免疫监视的重要途径, 成为肿瘤免疫研究热点<sup>[1-4]</sup>。但各种肿瘤 HLA - I 抗原表达水平各家报道不一, 我们收集 65 例肠癌及其临床病理资料, 应用免疫组化的方法研究肠癌组织 HLA - I 类抗原及相关分子的表达并探讨其临床病理学意义。

## 1 材料和方法

1.1 材料 收集东南大学附属中大医院 2000/2001 年 65

例肠癌手术切除标本及其临床病理资料, 取肠癌组织及紧靠肠癌的癌旁组织(靠近肠癌组织3 cm 范围内), 常规石蜡包埋, 切片, 经病理医师明确诊断. 同时以切端黏膜作正常对照. 其中直肠癌30例, 结肠癌35例, 男37例, 女28例. Dukes A期9例、B期28例, C期20例, D期8例; 高分化21例, 中分化25例, 低分化19例. HC10(抗HLA-A位点重链抗原决定基), HCA2(抗HLA-B / C抗原决定基), L368(抗 $\beta_2M$ 抗原决定基), SY-1(抗LMP2抗原决定基), TO-5(抗Calnexin抗原决定基)单克隆抗体, 阴性对照: 无关抗体MK2-23. 以上抗体均由Soldano Ferrone教授(Department of Immunology, Rosewell Park Cancer Institute, USA)提供.

**1.2 方法** 生物素亲合素复合物酶标法(ABC法)免疫组化方法参照Ferrone's Lab的方法, DAB显色, 试剂盒均为美国Vector公司产品. 取石蜡标本, 切成4  $\mu\text{m}$ 薄片, 脱蜡至水, 在微波炉中用柠檬酸钠抗原修复液中100  $^{\circ}\text{C}$ 抗原修复15 min, PBS冲洗后用双氧水阻断15 min, 冲洗后用Casin室温下阻断40 min, 分别加入一抗HC10(1:10), HCA2(1:40), L368(1:40), SY-1(1:180), TO-5(1:40), MK2-23(1:100). 4  $^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜, PBS冲洗后, 加入生物素化二抗(1:200), 37  $^{\circ}\text{C}$  60 min, PBS冲洗后, 加入生物素亲合素复合物(1:20) 37  $^{\circ}\text{C}$  40 min, 冲洗后浸入酶底物溶液中(0.5 g/L DAB 100 mL, 30 mL/L 双氧水 10  $\mu\text{L}$ ), 室温下反应5 min. 蒸馏水洗片终止反应, 苏木精染核, 封片后观察<sup>[5-6]</sup>. 染色结果分别由两位病理医师按以下标准判断, 每张切片观察全部视野. 以组织中淋巴细胞作为阳性参照对象, 判断该片中淋巴细胞是否着色, 以反映染色成功与否; 染色呈棕黄色且阳性面积大于或等于75%记为3分; 染色呈黄色且阳性面积大于或等于75%或染色呈棕黄色且阳性面积在25-75%之间记为2分; 染色呈淡黄色且阳性面积大于或等于75%或染色呈黄色且阳性面积在25%与75%之间记为1分; 阳性染色面积小于或等于25%记为0分<sup>[4, 6-7]</sup>. 以正常黏膜作为对照, 结合临床病理资料进行分期、分级<sup>[8-9]</sup>, 统计每组各抗原的表达水平, 并进行相关性分析.

统计学处理 用SAS软件(SAS institute Inc USA 6.12版)对资料用配对t检验和 $\chi^2$ 检验进行统计分析.

## 2 结果

所有组织切片中淋巴细胞都表达HLA-A, HLA-B/C,  $\beta_2M$ , LMP2和calnexin, 且明显高于正常黏膜细胞( $P=0.001$ ), 成为本实验良好的内参照. HLA-A, B/C重链抗原在正常黏膜中多表达于细胞膜上, 呈黄色或棕黄色; 正常黏膜的HLA-A、HLA-B/C的表达水平高于肠癌组织( $P=0.001$ , 图1). 癌旁组织的HLA-A, HLA-B/C的表达水平介于肠癌组织和正常黏膜之间,

癌旁组织与肠癌组织的表达水平差异性无显著性. 在肠癌细胞表面HLA-A, HLA-B/C具有异质性即在同一肠癌组织中部分区域呈阳性, 部分区域呈阴性, 呈现异质性表达(图2-5).

肿瘤组织HLA-A, HLA-B/C抗原表达水平与肿瘤分化程度无明显相关性; HLA-A表达随着Dukes分期依次降低, 但无明显差异; HLA-B/C位点抗原表达随着Dukes分期明显下调, A期与D期差异显著( $P=0.0262$ ); 而且肠癌中HLA-A, B/C抗原异质性表达现象只发生在肠癌浸润周围组织及淋巴结或出现远处转移时(Dukes B, C期, 表1).  $\beta_2M$ 微球蛋白( $\beta_2M$ )与HLA-I类抗原重链通过非共价键结合, 表达在细胞质及细胞膜表面, 呈黄色或淡黄色.  $\beta_2M$ 在肠癌组织中表达水平较正常黏膜低( $P=0.001$ ); 癌旁黏膜表达强于肠癌组织而弱于正常黏膜, 与肠癌组织差异无显著性; 肠癌组织 $\beta_2M$ 表达水平与肿瘤分期、分级、转移无明显相关性(图1, 表1). 低分子量蛋白2(LMP2)表达在细胞质内, 钙联蛋白(calnexin)呈膜浆型表达, 呈黄色或淡黄色(图6, 7), 在肠癌组织中呈现异质性表达, 表达水平较正常黏膜低( $P=0.004$ ); 癌旁黏膜的LMP2和calnexin表达水平低于正常黏膜, 高于肠癌组织( $P<0.01$ ). LMP2和calnexin的表达水平与肠癌分期、分期无明显相关性(图1、表1).

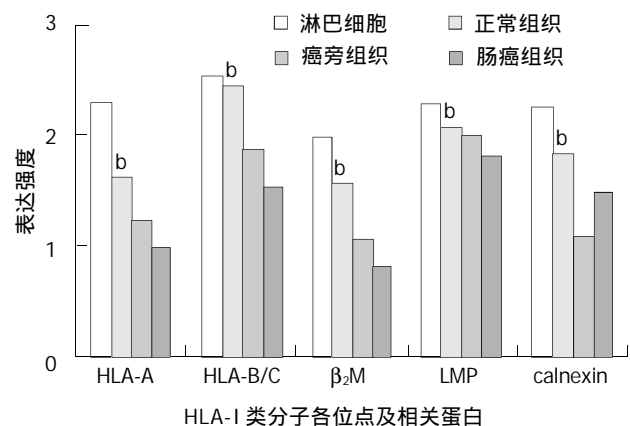
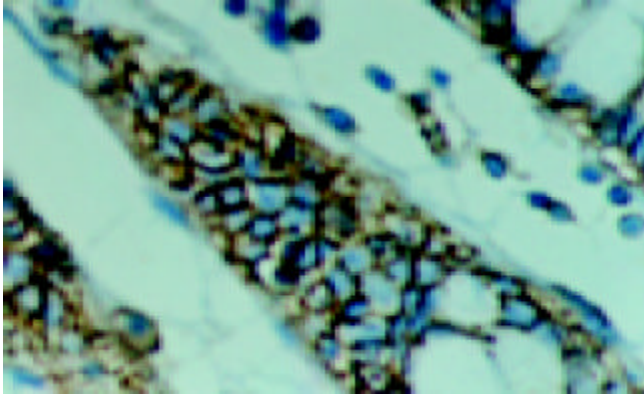
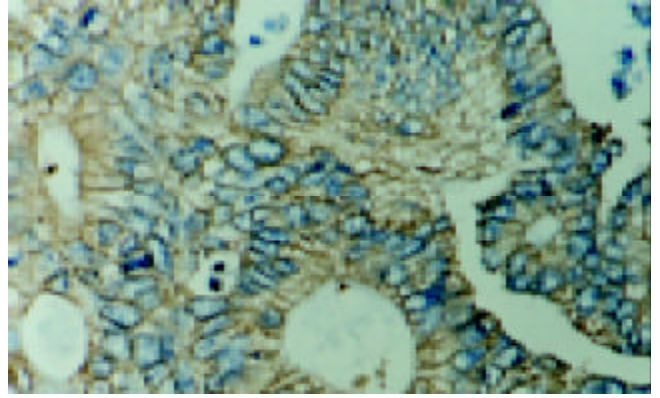
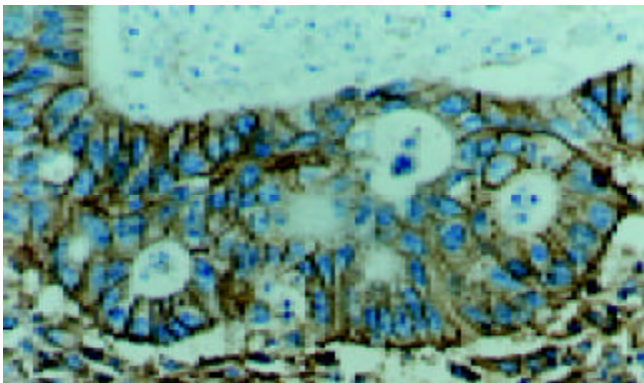
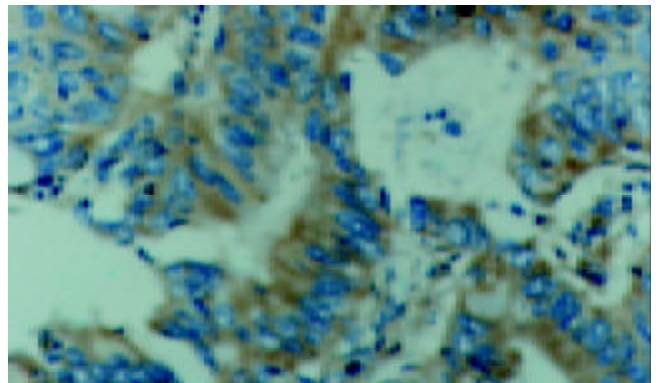
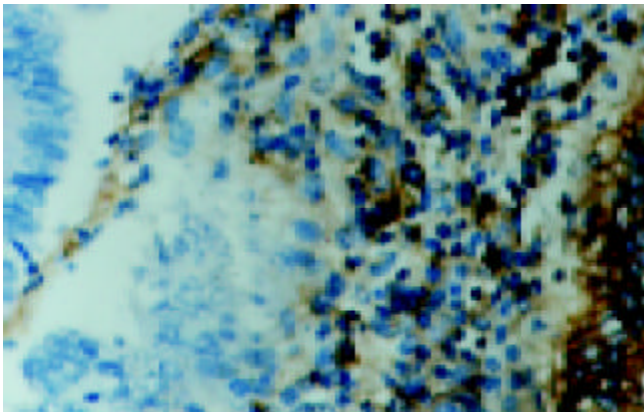
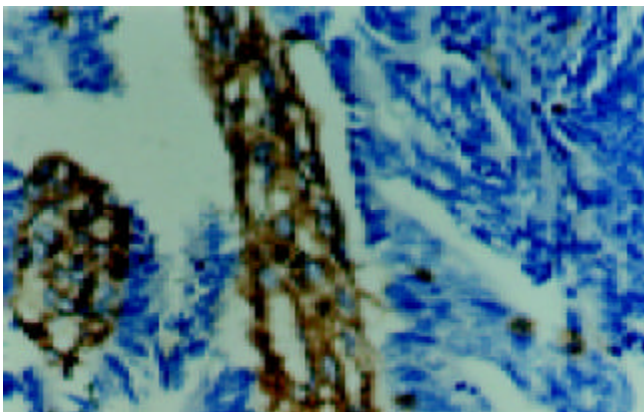


图1 肠癌组织 HLA-I 类分子及相关蛋白的表达.

表1 HLA-I 类分子及相关分子表达与肠癌病理的关系(mean $\pm$ SD)

	HLA-A	HLA-BC	$\beta_2M$	LMP2	CALNEXIN
分化 高	0.90 $\pm$ 1.00	1.46 $\pm$ 1.03	1.06 $\pm$ 1.12	1.23 $\pm$ 1.00	1.32 $\pm$ 0.79
中	1.20 $\pm$ 0.98	1.25 $\pm$ 1.26	1.13 $\pm$ 0.96	1.60 $\pm$ 1.03	1.60 $\pm$ 1.03
低	2.33 $\pm$ 1.15	1.68 $\pm$ 0.90	1.45 $\pm$ 0.93	1.59 $\pm$ 0.91	1.59 $\pm$ 0.91
分期 A	1.00 $\pm$ 0.81	2.50 $\pm$ 0.81 <sup>a</sup>	1.75 $\pm$ 0.50	1.75 $\pm$ 0.95	1.50 $\pm$ 1.00
B	1.42 $\pm$ 1.10	1.76 $\pm$ 0.86	1.23 $\pm$ 1.05	1.75 $\pm$ 0.88	1.60 $\pm$ 0.96
C	0.75 $\pm$ 1.05	1.53 $\pm$ 1.18	0.83 $\pm$ 1.27	1.07 $\pm$ 0.93	1.29 $\pm$ 1.09
D	1.00 $\pm$ 1.00	0.90 $\pm$ 0.74	0.75 $\pm$ 1.50	0.90 $\pm$ 1.00	1.12 $\pm$ 1.43

<sup>a</sup> $P<0.01$  vs D 期.

图2 HLA-B/C 分子在正常黏膜中表达  $\times 400$ .图6 Calnexin 分子在肠癌中表达  $\times 200$ .图3 HLA-B/C 分子在肠癌中表达  $\times 200$ .图7 LMP2 分子在肠癌中表达  $\times 200$ .图4 HLA-B/C 分子在肠癌中异质性表达  $\times 200$ .图5 HLA-B/C 分子在肠癌中不表达  $\times 200$ .

### 3 讨论

肿瘤细胞表面 HLA-I 类抗原表达下调是肿瘤逃避免疫监视的重要途径<sup>[10-11]</sup>. 本结果显示肠癌组织中 HLA-A, B/C 重链,  $\beta_2M$  表达水平较正常黏膜明显下调( $P < 0.01$ ), 在肿瘤的 Dukes 分期中, HLA-I 抗原中各位点情况并不相同, HLA-B/C 位点表达水平在 Dukes A 期与 D 期具有差异显著性. 抗原异质性表达现象只有出现在肠癌发生浸润及转移时. 肠癌细胞表面 HLA-I 类抗原表达降低使肿瘤可以逃避 CTL 的杀伤作用, 有利于癌细胞的生存<sup>[12-13]</sup>. 肠癌组织存在多个亚克隆, 在肠癌 Dukes 分期中, HLA-I 类分子高表达的亚克隆被 CTL 杀伤, HLA-I 类抗原低表达的亚克隆得以演化成为优势克隆<sup>[10-11, 14-15]</sup>. 肠癌细胞随着分期的变化, 该抗原表达逐渐降低, 并且在浸润至周围组织和/或发生淋巴结转移的肠癌细胞中 HLA-I 类抗原亦呈现低表达; 而在正常黏膜、肠癌早期未见该类抗原异质性表达现象.

肠癌细胞表面 HLA-I 类抗原表达降低逃避免疫监视的机制涉及许多方面因素, 其中  $\beta_2M$  表达下调或发生突变是影响 HLA-I 类抗原表达的重要因素<sup>[16-17]</sup>.  $\beta_2M$  与 HLA-I 类抗原重链通过非共价键结合, 可使重链稳定地表达在细胞膜上, 发挥递呈抗原的作用. 若  $\beta_2M$  发生突变或缺失, 可致 HLA-I 类抗原重链不能有效表达在细胞膜上<sup>[18-19]</sup>. 在本研究中肠癌细胞  $\beta_2M$  的表达明显下调.  $\beta_2M$  表达变化与 HLA-A、B/C 位点在肠癌中的改

变基本保持一致, 随着  $\beta_2M$  表达下调, HLA-I 类抗原重链表达亦下调, 提示  $\beta_2M$  参与影响 HLA-I 类抗原表达. LMP2 主要作用是将抗原蛋白加工成适合与 HLA-I 类抗原结合的多肽, 他对 HLA-I 类抗原在细胞膜上表达的密度和稳定性起重要作用<sup>[20-22]</sup>, LMP2 缺陷或表达降低可导致 HLA-I 类抗原不能负载抗原肽, 使 HLA-I 类抗原表达下调<sup>[23]</sup>. 在宫颈癌, 卵巢癌, 恶性黑色素瘤, 肺小细胞癌, 肾癌中发现 HLA-I 类抗原低表达伴随抗原加工递呈系统分子低表达或缺陷<sup>[24-26]</sup>. 在本实验中, 比较正常黏膜与癌组织中 LMP2 分子表达, 发现肠癌中这种抗原表达低于正常黏膜 ( $P < 0.01$ ). 该抗原与肠癌分级、分期无相关性, 但随着肿瘤的 Dukes 分期这种分子表达下降. 本实验结果显示同时存在 LMP2、HLA-I 类抗原下调, 提示 LMP2 下调是导致 HLA-I 类抗原下调的重要因素之一. 钙联蛋白 (calnexin) 是一种分子伴侣, 他帮助 HLA-I 类抗原正确折叠, 形成有功能的二聚体<sup>[27-28]</sup>. 低表达或缺乏 calnexin 可使 HLA-I 不能形成二聚体, 导致 HLA-I 类抗原表达下调<sup>[29-32]</sup>. 在本研究中, 比较切端黏膜与癌组织中 calnexin 分子表达, 显示肠癌中 calnexin 表达明显低于正常黏膜, calnexin 分子与肠癌分级无相关性, 但随着 Dukes 分期, 这种分子表达逐步下调. 肠癌中这种分子表达与 HLA-I 类抗原改变不一致. 结果提示 calnexin 是一种影响 HLA-I 类抗原表达重要因素, 他影响 HLA-I 类抗原的表达与  $\beta_2M$  影响 HLA-I 类抗原表达下调的机制不同.

在癌旁组织中 HLA-A, B/C,  $\beta_2M$ , LMP2 表达介于正常组织与癌组织之间, HLA-A, HLA-B/C,  $\beta_2M$  在癌旁与肠癌组织表达水平无显著差异, LMP, calnexin 在癌旁与肠癌组织表达差异性显著 ( $P < 0.01$ ). 癌旁组织和肠癌组织均出现 HLA-A, HLA-B/C,  $\beta_2M$  表达下调, 提示肠癌组织通过某种细胞间的影响因子, 降低 HLA-I 类抗原表达, 这种作用对正常黏膜或癌细胞表面 HLA-I 类抗原的表达影响较为显著<sup>[33]</sup>. 癌旁组织 LMP2, calnexin 表达下调, 但结果与 HLA-I 类抗原的表达有差异, 提示影响 HLA-I 类抗原与 LMP2, calnexin 表达的机制不完全一样. 本结果为肠癌的免疫治疗提供重要的理论依据.

#### 4 参考文献

- 1 Huang J, Cai MY, Wei DP. HLA class I expression in primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:654-657
- 2 吴胜利, 潘承恩, 杨威, 牛新捷, 耿志敏. 原发性肝癌 HSP70 与 MHC-I 类抗原表达的意义. *世界华人消化杂志* 2002;10:291-294
- 3 Ruiz-Cabello F, Cabrera T, Lopez-Nevot MA, Garrido F. Impaired surface antigen presentation in tumors: implications for T cell-based immunotherapy. *Cancer Biol* 2002;12:15-24
- 4 刘政国, 银平章, 王宝梅, 孔令非, 赵跃武. 大肠癌中 Fas FasL HLA-DR 表达. *世界华人消化杂志* 1999;7:428
- 5 浦江, 杨希山, 张亚历, 潘令嘉, 周殿元. 人胃肠道黏膜淋巴滤泡周围上皮 HLA-DR 抗原的表达. *世界华人消化杂志* 2000;8:706-707
- 6 翟守恒, 刘俊彬, 朱平, 王彦宏. 肝硬化和肝细胞癌组织中 CD54, CD80, CD86 和 HLA-ABC 的表达. *世界华人消化杂志* 2000;8:

- 292-295
- 7 罗治彬, 罗元辉, 鲁荣, 晋华源, 张朋彬, 徐采朴. 胃癌和癌前病变中树突状细胞的免疫组化研究. *世界华人消化杂志* 2000;8:400-402
- 8 卿三华. 结、直肠癌临床病理分期系统及其临床意义. *世界华人消化杂志* 2003;11:1760-1763
- 9 谢正勇, 卿三华. 国人青年结直肠癌解剖部位分布及临床病理特点. *世界华人消化杂志* 2003;11:1511-1514
- 10 Dalerba P, Maccalli C, Casati C, Parmiani G. Immunology and immunotherapy of colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:33-57
- 11 Campoli M, Chang CC, Ferrone S. HLA class I antigen loss, tumor immune escape and immune selection. *Vaccine* 2002;20:40-45
- 12 Garrido F, Ruiz-Cabello F, Cabrera T, Perez-Villar JJ, Lopez-Botet M, Duggan-Keen M, Stern PL. Implications for immunosurveillance of altered HLA class I phenotypes in human tumours. *Immunol Today* 1997;18:89-94
- 13 Adam JK, Odhav B, Bhoola KD. Immune responses in cancer. *Pharmacol Ther* 2003;99: 113-132
- 14 Lu QL, Abel P, Mitchell S, Foster C, Lalani EN. Decreased HLA-A expression in prostate cancer is associated with normal allele dosage in the majority of cases. *J Pathol* 2000;190:169-176
- 15 Menon AG, Morreau H, Tollenaar RA, Alphenaar E, Van Puijnenbroek M, Putter H, Janssen-Van Rhijn CM, Van De Velde CJ, Fleuren GJ, Kuppen PJ. Down-regulation of HLA-A expression correlates with a better prognosis in colorectal cancer patients. *Lab Invest* 2002;82:1725-1733
- 16 Hill DM, Kasliwal T, Schwarz E, Hebert AM, Chen T, Gubina E, Zhang L, Kozlowski S. A dominant negative mutant beta 2-microglobulin blocks the extracellular folding of a major histocompatibility complex class I heavy chain. *Biol Chem* 2003;278:5630-5638
- 17 Cabrera CM, Jimenez P, Cabrera T, Esparza C, Ruiz-Cabello F, Garrido F. Total loss of MHC class I in colorectal tumors can be explained by two molecular pathways: beta2-microglobulin inactivation in MSI-positive tumors and LMP7/TAP2 downregulation in MSI-negative tumors. *Tissue Antigens* 2003;61:211-219
- 18 Rothenfusser S, Buchwald A, Kock S, Ferrone S, Fisch P. Missing HLA class I expression on Daudi cells unveils cytotoxic and proliferative responses of human  $\gamma\delta$  T lymphocytes. *Cell Immunol* 2002;215:32-44
- 19 McEvoy CR, Seshadri R, Morley AA, Fergair FA. Frequency and genetic basis of MHC, beta-2-microglobulin and MEMO-1 loss of heterozygosity in sporadic breast cancer. *Tissue Antigens* 2002;60:235-243
- 20 Delp K, Momburg F, Hilmes C, Huber C, Seliger B. Functional deficiencies of components of the MHC class I antigen pathway in human tumors of epithelial origin. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:88-95
- 21 Seliger BJ, Maeurer M, Ferrone S. Antigen-processing machinery breakdown and tumor growth. *Immunol Today* 2000;21: 455-464
- 22 Seliger B, Hohne A, Knuth A, Bernhard H, Ehring B, Tampe R, Huber C. Reduced membrane major histocompatibility complex class I density and stability in a subset of human renal cell carcinomas with low TAP and LMP expression. *Clin Cancer Res* 1996;2:1427-33
- 23 Miyagi T, Tatsumi T, Takehara T, Kanto T, Kuzushita N, Sugimoto Y, Jinushi M, Kasahara A, Sasaki Y, Hori M, Hayashi N. Impaired expression of proteasome subunits and human leukocyte antigens class I in human colon cancer cells. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:32-40
- 24 Ritz U, Momburg F, Pilch H, Huber C, Maeurer MJ, Seliger B. Deficient expression of components of the MHC class I antigen processing machinery in human cervical carcinoma. *Int J Oncol* 2001;19:1211-1220
- 25 Dovhey SE, Ghosh NS, Wright KL. Loss of interferon-gamma inducibility of TAP1 and LMP2 in a renal cell carcinoma cell line. *Cancer Res* 2000;60:5789-5796

- 26 Le YS, Kim TE, Kim BK, Park YG, Kim GM, Jee SB, Ryu KS, Kim IK, Kim JW. Alterations of HLA class I and class II antigen expressions in borderline, invasive and metastatic ovarian cancers. *Exp Mol Med* 2002;34:18-22
- 27 Branza-Nichita N, Petrescu AJ, Dwek RA, Wormald MR, Platt FM, Petrescu SM. Tyrosinase folding and copper loading in vivo: a crucial role for calnexin and alpha-glucosidase II. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;261:720-725
- 28 Gassler N, Schnolzer M, Rohr C, Helmke B, Kartenbeck J, Grunewald S, Laage R, Schneider A, Kranzlin B, Bach A, Otto HF, Autschbach F. Expression of calnexin reflects paneth cell differentiation and function. *Lab Invest* 2002;82:1647-1659
- 29 Matsui M, Machida S, Itani-Yohda T, Akatsuka T. Downregulation of the proteasome subunits, transporter, and antigen presentation in hepatocellular carcinoma, and their restoration by interferon-gamma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:897-907
- 30 Cresswell AC, Sisley K, Laws D, Parsons MA, Rennie IG, Murray AK. Reduced expression of TAP-1 and TAP-2 in posterior uveal melanoma is associated with progression to metastatic disease. *Melanoma Res* 2001;11:275-281
- 31 Kaklamanis L, Leek R, Koukourakis M, Gatter KC, Harris AL. Loss of transporter in antigen processing transport protein and major histocompatibility complex class I molecules in metastatic versus primary breast cancer. *Cancer Research* 1995;55:5191-5194
- 32 Seliger B, Wollscheid U, Momburg F, Blankenstein T, Huber C. Characterization of the major histocompatibility complex class I deficiencies in B16 melanoma cells. *Cancer Res* 2001;61:1095-1099
- 33 Grandis JR, Falkner DM, Melhem MF, Gooding WE, Drenning SD, Morel PA. Human leukocyte antigen class I allelic and haplotype loss in squamous cell carcinoma of the head and neck: clinical and immunogenetic consequence. *Clinical Cancer Research* 2000;6:2794-2802

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2004 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

## 如何订购《世界华人消化杂志》?

### 1 如何订购 2004 年《世界华人消化杂志》?

答:《世界华人消化杂志》由北京报刊发行局公开发行, 邮发代号 82-262. 订阅 2004 年《世界华人消化杂志》, 请在邮局办理订阅事宜.

### 2 2004 年《世界华人消化杂志》的订阅价格是多少?

答:《世界华人消化杂志》2004 年为月刊, 单价 24.00 元/期, 全年 12 期, 共计 288.00 元(含邮资).

### 3 错过邮局征订时间, 如何补订《世界华人消化杂志》?

如错过邮局征订时间, 您可直接向编辑部联系办理邮购、补订手续.

### 4 购买历年《世界华人消化杂志》应该如何办理?

答:《世界华人消化杂志》1993 年创刊至 2002 年, 存有少量的精装合订本. 如您需订购, 请参阅下表, 选择您所需要的《世界华人消化杂志》合订本.

### 5 如何办理汇款手续?

答: 请按以下详细地址办理邮局汇款:

邮政编码: 100023

收款人地址: 北京市 2345 信箱

收款人姓名: 世界胃肠病学杂志社发行部

电话: 010-85381892

附:《世界华人消化杂志》订单

订刊目录	期数	单价	订数	合计金额
《新消化病学杂志》1993 年合订本	1-4 期	120.00 元/套		
《新消化病学杂志》1994 年合订本	1-4 期	120.00 元/套		
《新消化病学杂志》1995 年合订本	1-4 期	120.00 元/套		
《新消化病学杂志》1996 年合订本	1-12 期	340.00 元/套		
《新消化病学杂志》1997 年合订本	1-12 期	350.00 元/套		
《华人消化杂志》1998 合订本	1-12 期	350.00 元/套		
《世界华人消化杂志》1999 年合订本	1-12 期	350.00 元/套		
《世界华人消化杂志》2000 年合订本	1-12 期	350.00 元/套		
《世界华人消化杂志》2001 年合订本	1-12 期	350.00 元/套		
《世界华人消化杂志》2002 年合订本	1-12 期	350.00 元/套		
《世界华人消化杂志》2003 年合订本	1-12 期	350.00 元/套		
《华人消化杂志》1998 年特刊号	特刊 7	34.00 元		
《世界华人消化杂志》2004 年(月刊)	1-12 期	288.00 元/期		

### 6 订刊时我还需注意什么?

答: 特别要提醒的是, 请将您所需订购年份的期刊及数量在汇款单附言栏写清楚, 并将您的邮政编码、收件人地址、收件人姓名工整、清晰书写清楚, 以便我部及时正确的邮寄给您.