

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 5 月 28 日 第 27 卷 第 10 期 (Volume 27 Number 10)



10/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 605 中医脾胃病的特征肠道菌群在中医诊疗中的作用
何云山, 惠华英, 谭周进

基础研究

- 611 不同维生素B12衍生物对DSS致小鼠结肠炎调控作用的研究
孙洁, 包静瑶, 陈浩祯, 陈皓南, 崔博翔, 王欢欢

临床研究

- 618 残胃癌和原发性胃癌临床病理特点与生存状况的比较
朱晓宇, 朱飞, 徐朝晖, 赵亮亮
- 624 不同年龄段人群发生急性胰腺炎的临床特点回顾分析
韦慧芬, 唐国都, 梁志海, 覃蒙斌, 杨慧莹, 吴青, 唐永凤, 张琪月, 许梦桃
- 632 患者教育对水辅助进镜法结肠镜术前肠道准备质量的影响
施宏, 陈素玉, 黄贺, 黄瑞, 江艳, 黄剑云, 林娟

文献综述

- 637 中医药防治胃癌研究进展
许婉, 刘宁宁, 朱梅萍, 孙明瑜
- 643 原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展
李建基, 杨哲, 黄赞松
- 651 经动脉化疗栓塞术对肝癌乙型肝炎病毒再激活的影响及抗病毒药物的治疗作用
周倩, 周晓晴, 张涛

临床实践

- 656 TACE联合索拉非尼治疗后原发性肝细胞癌的血流灌注变化
梅桂丽, 葛业红, 陈杰

病例报告

- 661 胆囊十二指肠瘘继发胆囊假性动脉瘤致失血性休克: 病例报告
曹友红, 徐冬, 凌亭生, 邢一鸣, 丁松, 顾磊

消 息

- 610 《世界华人消化杂志》栏目设置
636 《世界华人消化杂志》参考文献要求
642 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
655 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

吴巧凤, 女, 41岁, 博士, 研究员, 博士生导师, 四川省中医药管理局学术和技术带头人, 霍英东青年教师基金及四川省科技青年奖获得者. 主要采用代谢组学、生态学、分子生物学等多种宏观与微观相结合的方法对胃肠道疾病的代谢免疫机制以及传统中医学的干预作用进行研究. 先后主持国家自然科学基金3项, 参与完成国家973计划课题等近20余项. 公开发表学术论文多篇, 编写出版教材、专著6部. 获得四川省科技进步二等奖、国家科技进步二等奖各1项.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-05-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 27 Number 10 May 28, 2019

EDITORIAL

- 605 Role of intestinal flora characteristics in traditional Chinese medicine-based diagnosis and treatment of spleen and stomach diseases

He YS, Hui HY, Tan ZJ

BASIC RESEARCH

- 611 Effect of different vitamin B12 derivatives on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice

Sun J, Bao JY, Chen HY, Chen HN, Cui BX, Wang HH

CLINICAL RESEARCH

- 618 Comparison of clinicopathological features and survival status between patients with residual and primary gastric cancer

Zhu XY, Zhu F, Xu ZH, Zhao LL

- 624 Clinical features of acute pancreatitis in people of different age groups: A retrospective analysis

Wei HF, Tang GD, Liang ZH, Qin MB, Yang HY, Wu Q, Tang YF, Zhang QY, Xu MT

- 632 Impact of patient education on bowel preparation quality before water-aided colonoscopy

Shi H, Chen SY, Huang H, Huang R, Jiang Y, Huang JY, Lin J

REVIEW

- 637 Progress in prevention and treatment of gastric cancer with traditional Chinese medicine

Xu W, Liu NN, Zhu MP, Sun MY

- 643 Progress in basic and clinical research on molecular targeted therapy for primary hepatic carcinoma

Li JJ, Yang Z, Huang ZS

- 651 Reactivation of hepatitis B virus after transarterial chemoembolization and therapeutic effect of antiviral drugs

Zhou Q, Zhou XQ, Zhang T

CLINICAL PRACTICE

- 656 Blood perfusion changes after transcatheter arterial chemoembolization combined with sorafenib for hepatocellular carcinoma

Mei GL, Hao YH, Chen J

CASE REPORT

- 661 Hemorrhagic shock secondary to cholecystoduodenal fistula with gallbladder pseudoaneurysm: A case report

Cao YH, Xu D, Ling TS, Xing YM, Ding S, Gu L

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 10 May 28, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Qiaofeng Wu, Professor, Cheng du University of Traditional Chinese Medicine, Shi'er Qiao Road, Jinniu District, Chengdu 610075, Sichuan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date May 28, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展

李建基, 杨哲, 黄赞松

李建基, 杨哲, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

李建基, 在读硕士, 主要从事肝癌的基础及临床研究。

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 桂财教2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), 桂科AD17129025; 广西研究生教育创新计划项目, No. YCSW2019220; 广西医药卫生自筹经费计划课题, No. 桂卫Z20170224。

作者贡献分布: 文献综述由李建基完成; 文献查阅由杨哲完成; 黄赞松负责选题、论文修改及审校。

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科。1019846481@qq.com
电话: 0776-2825103

收稿日期: 2019-01-25

修回日期: 2019-02-28

接受日期: 2019-04-16

在线出版日期: 2019-05-28

Progress in basic and clinical research on molecular targeted therapy for primary hepatic carcinoma

Jian-Ji Li, Zhe Yang, Zan-Song Huang

Jian-Ji Li, Zhe Yang, Graduate College, Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Science and Technology Base and Talents Special Project of Guangxi (Research Project of Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary

Diseases), No. AD17129035; Guangxi Graduate Education Innovation Program, No. YCSW2019220; Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, 18 Zhongshan Second Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2019-01-25

Revised: 2019-02-28

Accepted: 2019-04-16

Published online: 2019-05-28

Abstract

As the second most common cancer in the world, primary liver cancer has become one of the most common causes of cancer-related death in China, causing great pain and financial burden to patients and their families. Traditional treatment methods have not achieved satisfactory results so far, and people are gradually turning their attention to targeted drug therapy, which has many advantages, such as accuracy and little adverse reactions. Previous studies have shown that the introduction of targeted drug sorafenib can improve the survival of patients with primary liver cancer and open a new era of tumor targeted therapy. In recent years, molecular targeted therapy for liver cancer has become a research hotspot. A variety of new molecular targeted drugs have been found to be able to improve the prognosis of patients with advanced liver cancer. The purpose of this article is to review the progress in basic and clinical research on molecular targeted therapy for primary hepatic carcinoma.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Primary hepatic carcinoma; Molecular targeted

therapy; Basic research; Clinical research

Li JJ, Yang Z, Huang ZS. Progress in basic and clinical research on molecular targeted therapy for primary hepatic carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(10): 643-650
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/643.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.643>

摘要

原发性肝癌是世界上发病率第2的癌症, 已成为我国癌症相关死亡原因中最常见的原因之一, 对病人及患者家庭带来巨大的病痛和经济负担. 传统的治疗方法迄今并未取得令人满意的效果, 人们逐渐将目光转向有着精确性、不良反应小等诸多优点的靶向药物治疗. 已有研究证实靶向药物索拉非尼的上市能改善原发性肝癌患者生存期, 开启肿瘤靶向治疗的新纪元, 近年来, 肝癌的分子靶向治疗成为研究热点, 随着研究的深入, 已发现多种新型分子靶向药物能改善中晚期肝癌患者的预后. 本文旨在阐述原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究的最新进展.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 原发性肝癌; 分子靶向治疗; 基础研究; 临床研究

核心摘要: 原发性肝癌是世界上发病率第2的癌症, 传统的治疗方法有其自身的局限性, 随着靶向治疗药物索拉非尼的问世, 开启新一代肝癌治疗的新篇章. 近来肝癌的靶向治疗研究取得许多成果, 文章综述了肝癌分子靶向治疗基础与临床研究的最新进展.

李建基, 杨哲, 黄赞松. 原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展. *世界华人消化杂志* 2019; 27(10): 643-650
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i10/643.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i10.643>

0 引言

原发性肝癌是世界上发病率第2的癌症. 我国是乙型肝炎病毒感染高发国家, 肝癌在我国的发病率仅次于肺癌和胃癌; 肝癌已成为我国癌症相关死亡原因中最常见的原因之一. 原发性肝癌恶性程度高、浸润和转移性强, 发病时症状隐匿不容易察觉, 确诊时多已发展至癌症晚期. 传统治疗手段^[1,2]包括手术切除、肝移植或局部消融经导管动脉化学栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗, 在晚期肝癌患者临床治疗效果及预后非常欠佳. 寻求更有效的治疗方案也成为当下的热点. 随着肿瘤发病机制的探索, 20世纪后期开始提出分子靶向治疗肿瘤概念并认为其具有划时代意义^[3], 2007年索拉非尼药物的上市证明了分子靶向治疗

肝癌的可行性^[4], 分子靶向药物治疗^[3]有着精确的高选择性、低毒性等诸多优点逐渐进入人们的视野. 本文旨在阐述原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究的最新进展.

1 原发性肝癌分子靶向治疗的基础研究进展

1.1 原发性肝癌异常信号通路

1.1.1 分裂原活化蛋白激酶途径信号通路: 分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径, 常常被称为RAS/RAF/MEK/ERK信号级联. Ras是一种膜结合的鸟嘌呤核苷酸结合蛋白, 在正常情况下可以被多种细胞外信号激活, 如生长因子, RTK结合的响应酪氨酸激酶, T细胞受体和佛波醇-12肉豆蔻酸酯-13醋酸酯. 同时研究发现在所有真核细胞动物中均可以发现由Ras激活传导的Raf/MEK/ERK信号通路, 这一信号通路通过Ras、Raf、MEK及ERK特异性级联磷酸化将信号由细胞外传入细胞核进而影响许多细胞功能, 包括细胞增殖, 细胞凋亡, 迁移, 血管生成, 细胞生长规范化和差异化. 同时也被认为促进了肿瘤的发生发展. 在许多癌变组织中都可以发现过度激活及变异的Ras激酶, 90%肝癌中均能发现Raf/MEK/ERK途径被激活^[5].

目前没有针对Ras的药物进入临床试验. 但是针对Ras突变蛋白的疫苗疗法, 已经用于包括肝癌在内的实体癌症进行测试^[6]. 同时索拉非尼对Raf显示出了明显的抑制活性, 被认为是该信号通路有效的靶向药物.

1.1.2 Wnt信号通路: Wnt信号网包括: 19种Wnt配体(分泌性糖蛋白), 跨膜受体和3个途径(Wnt β -catenin、Wnt/Ca²⁺、Wnt/pcp)^[7]. Wnt β -catenin信号途径是当前Wnt信号通路研究的热点与重要途径, 研究发现Wnt β -catenin信号途径中 β -catenin与轴蛋白(axin)、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、结直肠腺瘤性息肉基因(adenomatous polyposis, APC)组成复合调节网络来稳定细胞外向细胞核内的信息传导调控细胞的正常的生长、分化及凋亡. 细胞内 β -catenin的大量积累, 使得细胞外向细胞核的信号传导异常活跃, 导致细胞的异常增殖, 促进肿瘤的发生和转移及免疫逃逸中发挥重要作用. 有研究发现在78%肝癌细胞中 β -catenin高表达^[8]. 目前通过了解利用Wnt信号通路的作用机制来研发有效的靶向药物已成为当下研究新型抗癌药物的主要方向. OMP-54F28是抑制Wnt信号传导的有效拮抗剂^[9], 目前与索拉非尼联合治疗肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的临床试验正在进行中.

1.1.3 PI3K/AKT/MTOR信号通路: PI3K/AKT/MTOR信号通路包括为PI3激酶(PI3K)、蛋白激酶B(PKB/Akt)和哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,

mTOR). 其在肿瘤细胞发生、变异、自噬、扩散和转移中都发挥重要作用. 研究发现原癌基因MYC和Ras以及抑癌基因PTEN和p53均和PI3K/AKT/MTOR信号通路途径相互作用或以异常激活原癌基因及抑制抑癌基因、及干扰细胞自噬功能、促进肿瘤发生发展. mTOR途径是肝细胞中的主要肿瘤起始途径, 并且在高达50%的HCC中出现上调^[10]. 半数左右的肝癌中PTEN表达下降, 而PTEN的缺失和PI3K/AKT/MTOR的持续活化有关^[11]. 通过细胞信号传导途径的基础研究, 不断研究针对PI3K、Akt、MTOR激酶活性的抑制, 进而抑制PI3K/Akt/mTOR通路在细胞内的信号传导, 抑制肿瘤细胞的发生、发展. 目前PI3K抑制剂RG7321和AKT抑制剂哌立福新(Perifosine)正在临床研发初期阶段, 而MTOR抑制剂依维莫司(Everolimus)、西罗莫司(Sirolimus)和坦西莫司(Temsirolimus)已经用于进展期原发性肝癌的疗效和安全性评价.

1.1.4 JAK/STAT信号通路: JAK/STAT信号通路由Janus激酶(janus kinase, JAK)家族: JAK1, JAK2, JAK3, TYK2及JAK下游的一类靶蛋白: 信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)家族: STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b以及STAT6共同组成. 该信号通路对调控细胞信号传导中起到关键作用, 影响细胞分化、增殖、凋亡、免疫、炎症, 同时与多种细胞信号传导途径在多个层次相关联, 彼此互相活化、相互抑制^[12]. 包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)^[13], 细胞因子信号抑制物SOCS3, 血管表皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF), Ras激酶共同影响肿瘤的发生及肿瘤血管形成^[14,15]. JAK/STAT信号通路最令研究人员瞩目的是JAK2, STAT3. 两者的持续激活不仅诱导癌症的形成, 也会导致癌细胞抵抗凋亡, 此外还会损害免疫系统导致免疫耐受, 使癌细胞逃避免疫监控^[16]. STAT3在HCC的起始和发展中起主要作用, 研究表明^[17-19], 人肝癌细胞中超过50%以上检测出大量活化的STAT3. 随着研究的深入对于JAK/STAT信号通路的靶向药物的基础研究着重JAKs、STAT家族中的其它成员迈进, 并取得不同程度的进展. 鲁索替尼(Ruxolitinib)是目前能有效抑制JAK活性靶向药物, 并被FDA批准用于骨髓纤维化的治疗. 研究表明^[20], Ruxolitinib能抑制HCC细胞中的JAK/STAT信号传导, 发挥抗肿瘤性. 索拉非尼已被报道通过阻断STAT3的活化, 以抑制HCC的生长和转移^[21]. 但对于该途径靶向药物的临床应用仍需要大量的临床试验及探索.

1.2 新生血管异常增生相关因子分子靶向治疗

1.2.1 针对VEGF相关信号通路的分子靶向治疗: VEGF可在心、肺、肝、子宫、骨骼肌等组织中分泌, VEGF根据不同的mRNA的构成及表达的差异, 主要分为6个分泌型的糖蛋白. 原发性肝癌为富血流肿瘤, 肿瘤细胞通过促进血管生成作为提供大量营养物质通道为肿瘤组织生长提供养分, 与此同时丰富血流供应给肿瘤细胞远处转移带来便利. 肿瘤血管被认为在恶性肿瘤的发展及转移起到至关重要的作用. 在所有促血管生成因子中, VEGF信号通路发挥了至关重要的作用, 同时也是对促进血管新生机制研究最清楚的^[22]; 当机体在创伤、炎症、需氧增加、肿瘤发生等影响下, 机体应激状态下生成大量VEGF, VEGF通过与细胞膜上相应的受体酪氨酸激酶超家族膜蛋白VEGFR-1(Flt-1)、VEGFR-2(KDR)、VEGFR-3(Flt-4)结合, 从而引发相关信号级联的激活, 这些信号级联首先引起现存血管基底膜的分解, 启动VEGF/VEGFR轴触发多重信号网络, 导致上皮细胞存活、有丝分裂、转移和分化、血管渗透, 促进血管新生的发生发展. 研究证实^[22], 通过抑制及阻断VEGF信号通路可以抑制肝癌肿瘤血管的生成, 从而达到肝癌治疗上的饥饿疗法抑制肿瘤生长及转移, VEGF信号通路成为肝癌中血管异常增生相关因子分子靶向治疗中的研究重点. 目前仅有贝伐单抗、沙利度胺、恩度是目前VEGF靶向药物治疗的临床用药, 其余多数靶向药物仍在临床初期试验阶段.

1.3 针对生长因子及其受体的分子靶向治疗

1.3.1 针对EGF及其酪氨酸激酶受体的分子靶向治疗: EGF与其酪氨酸激酶受体(EGFR)结合后激活下游信号通路, 包括Raf/MEK/ERK及PI3K/AKT/mTOR信号通路来影响细胞功能, 包括肿瘤细胞增殖、迁移和肿瘤血管生成. 同时肝癌细胞中发现肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、转化生长因子 α 、 β (transforming growth factor α 、 β , TGF- α 、 β)及胰岛素样生长因子等均可与EGFR特异性结合, 异常激活下游信号通路, 发挥促肿瘤生长作用. 目前许多文献均报道, 在许多癌症包括肝癌中检测出EGFR的过度表达, 例如, Buckley等^[23]报道, 通过免疫组织化学分析检测, 在76例HCC中发现50例(66%)EGFR过度表达, 原位杂交的荧光中的38例HCC中17位(45%)显示出额外的EGFR基因拷贝. 目前通过研究针对抑制EGF及EGFR来抑制肿瘤细胞的增殖信号已经成为靶向药物研究热点. 拉帕替尼, 西妥昔单抗等是当前有效抑制EGF及EGFR, 目前对于用于肝癌靶向治疗研究已经进入临床实验阶段.

1.3.2 针对HGF及其受体(c-Met)的分子靶向治疗: HGF是并不是肝细胞分泌, 而是有组织间充质细胞合成分泌的c-Met受体的天然配体^[24]. c-Met是可由HGF配体激

活的蛋白激酶受体, 它是由原癌基因MET编码的蛋白, 也称为HGFR或MET蛋白, 该蛋白属于酪氨酸蛋白激酶家族中成员. 研究发现^[25], 人类肝癌细胞样品中观察到c-Met表达明显高于正常水平, 同时HGF/c-Met信号通路异常活化, 促进了肿瘤细胞的发展、转移, 因此, HGF/c-Met的过度表达增加了HCC的恶性程度及严重影响其预后. 同时, HGF/c-MET信号通路通过与VEGF/VEGFR信号通路的相互作用, 使得VEGF异常过表达, 以诱导肿瘤及血管生成^[25]. 因此, HGF/c-MET信号通路作为抑制肿瘤细胞增殖及血管再生已成为新的靶向基因治疗基础研究及药物研发的热点. 目前对于该通路的靶向药物主要有以下3类: c-MET激酶抑制剂; HGF/c-MET通路, 阻断剂; HGF/c-MET的免疫抑制剂, 但这3类靶向药物的研究分别处于不同试验阶段. 卡博替尼(Cabozantinib)能特异性抑制MET活性, 发挥抗肿瘤活性, 目前已被FDA批准作为甲状腺癌及晚期肾癌用药, 对于HCC患者一项随机、双盲、安慰剂对照III期研究也正在进行中^[26].

2 原发性肝癌分子靶向治疗的临床研究进展

2.1 血管生成抑制剂类分子靶向治疗药物临床研究进展

2.1.1 贝伐单抗: 贝伐单抗(Bevacizumab)是首个研发成功针对抑制VEGF相关信号通路的人工合成的单克隆抗体药物. Bevacizumab在抑制肿瘤血管生成及肿瘤的发生发展的治疗中表现出了极大的优越性. 其作为转移性结直肠癌、子宫颈癌、晚期非小细胞肺癌、肾癌等肿瘤治疗中的临床用药取得良好的疗效^[27]. Bevacizumab目前虽未被批准作为肝癌的上市治疗药物, 但在临床实验阶段却已经取得令人兴奋与满意的结果. 研究表明^[28], 在选取46例使用Bevacizumab治疗无法切除的HCC的患者II期临床实验中, 65%的患者中在第6 mo病情无进展. Median无进展生存期(progression-free survival, PFS)时间为6.9 mo, 总体生存率1年为53%, 2年为28%, 3年为23%. 研究人员更是积极探索Bevacizumab联用治疗方案对于肝癌的临床研究. Hainsworth等^[29]在对Bevacizumab联合厄罗替尼治疗进展性HCC的II期临床试验结果显示, 联合治疗的中位OS和中位PFS分别为15.65 mo和9.0 mo. 但更多的Bevacizumab在单独使用或联合治疗的临床效果需要更多的临床验证.

2.1.2 沙利度胺: 沙利度胺(Thalidomide)早年曾因“反应停”致畸事件被禁用多年. 沙利度胺在抑制血管再生、调节机体免疫、细胞凋亡、抗病毒及炎症发挥重要作用, 再次成为多种疾病的替代或辅助药物治疗^[30]. 美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准沙利度胺联合地塞米松作为多发性骨髓瘤的一线治疗. 炎症被提出引起肝癌发生的原因之一和许多肝癌显

示升高的炎症细胞因子表达水平^[31,32]. 因此沙利度胺可以调节细胞凋亡抑制因子(cIAP)合成, 增强T淋巴细胞增殖, 抗肿瘤介素的分泌, 发挥免疫调节途径及增强抗炎作用, 同时通过阻断VEGF信号相关通路、bFGF表达的途径, 抑制血管上皮细胞分裂、转移和分化进而抑制肿瘤血管的发生发展, 目前沙利度胺已被广泛应用于临床用于治疗多种癌症, 包括原发性肝癌^[30,33]. Shao等^[34]在沙利度胺衍生品来那度胺晚期HCC的二线治疗研究中选取55名晚期HCC患者入组, 发现来那度胺治疗晚期HCC患者疗效评估中有效率为13%, 疾病控制率为53%. 6 mo的无进展生存率为9.1%. 中位PFS和总生存期分别为1.8 mo和8.9 mo.

2.1.3 恩度: 恩度(Endostar, 人重组血管内皮抑素)是由我国研究人员研发成功的新型人重组血管内皮抑素, 并于2005年获得SFDA批准上市作为人血管内皮抑素及新型靶向抗肿瘤治疗药物, 并作为非小细胞肺癌一线治疗. 恩度可以通过下调生长因子(VEGF)分泌进而减弱VEGF诱导的KDR/Flk-1的酪氨酸磷酸化以及ERK、p38MAPK和p125FAK级联信号通路, 进而抑制血管内皮细胞增殖, 迁移达到抗肿瘤血管生成作用^[35]. 恩度目前在肝癌方面的研究仍然处于基础探索阶段. Xu等^[36]人的研究中, Endostar能够抑制小鼠肝癌细胞的增殖和浸润并改善甲胎蛋白, TNF α 和环腺苷-5'-磷酸及显著下调VEGF水平.

2.2 EGFR抑制剂类分子靶向药物临床研究进展

2.2.1 拉帕替尼: 拉帕替尼(Lapatinib)是一种口服酪氨酸激酶抑制剂, 通过对EGFR和HER-2/NEU的双重抑制作用, 调节下游信号通路的影响来抑制肿瘤的生长. 因为其药理作用, 目前多用治疗乳腺癌患者. 一项研究中选取26例HCC患者, 通过服用拉帕替尼的剂量为每天口服1500 mg, 观察到中位数PFS为1.9 mo, 中位总生存期为12.6 mo^[37]. Chen等^[38]人研究表明, 拉帕替尼通过诱导人肝癌Huh7, HepG2和HA22T细胞的细胞毒性进而诱导肝癌细胞自噬消亡作为抗肿瘤的发展. 这项研究的发现给我们提供了看待靶向药物治疗的新观点, 是否所有的靶向治疗药物都拥有诱导肝癌细胞发生自噬, 这同时是否是靶向药物下一个研发的热点.

2.2.2 西妥昔单抗: 西妥昔单抗(Cetuximab)是一种能与EGFR争夺EGF及TGF- α 等特异性配体的单克隆抗体IgG1, 相对于与细胞内EGFR及其配体的结合, 西妥昔单抗与配体的结合更具有明显的亲活性. 西妥昔单抗通过减少配体与EGFR的结合抑制受体过表达及抑制下游信号传导途径如PI3K/AKT/mTOR和Ras/MAPK信号通路控制肿瘤的发生. 几种临床研究表明其作为单一药物或组合的靶向药物及联用化疗药物治疗难治性结直肠癌

癌症、头颈部肿瘤等均提示有效^[39,40]。但既往一项II期临床试验研究表明西妥昔单抗在HCC中没有表现出抗肿瘤活性^[41]。西妥昔单抗联合用药却表现出令人欣喜的结果。一项临床前期试验表明^[42]，西妥昔单抗和雷帕霉素联合应用具有较强的抑制作用对HepG2细胞和Huh-7细胞的生长，联合西妥昔单抗与雷帕霉素可能是一种新的HCC治疗策略。

2.3 多激酶抑制剂类分子靶向治疗药物临床研究进展

2.3.1 索拉非尼: 索拉非尼(Sorafenib)是第一个用于治疗HCC在临床试验研究阶段及临床应用中疗效确切、显著延长肝癌晚期病人的生存期的口服靶向药物，于2007被EMA及FDA批准用于治疗晚期肝癌的一线全身治疗。索拉非尼的上市正式开启了靶向药物研发的新纪元。索拉非尼是一种口服多激酶抑制剂，多途径抑制肿瘤发生发展的靶向药物。不仅抑制VEGFR和血小板衍生的生长因子受体(PDGFR)-β酪氨酸激酶达到抗肿瘤血管生成，而且通过抑制Raf相关激酶来调节Raf/MEK/ERK信号传导通路中抑制肿瘤细胞的发生发展。索拉非尼共同抗肿瘤血管生成与抑制肿瘤细胞的发生发展的靶向药物作用延长肝癌病人生存期。最初Sorafenib II期临床试验，137例初治PHC患者入组，至少39.4%的病人获得16 wk疾病稳定期，中位疾病进展时间为4.2 mo，中位总生存期为9.2 mo，且药物副作用小，紧接着SHARP试验等进行了一项国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的索拉非尼III期临床试验，结果显示索拉非尼显著延长了晚期HCC患者的生存期(索拉非尼组 vs 安慰剂组，10.7 mo vs 7.9 mo)，最终索拉非尼被FDA批准了用于治疗晚期HCC^[43]。针对于中国HCC患者的索拉非尼III期临床试验研究中，在338名可评估患者中，实验组与对照组长期服用索拉非尼及安慰剂后中位治疗时间(21.1:18.8 wk)和中位总体生存期(322 d vs 240 d)，无进展生存率分别为183 d和208 d)，索拉非尼对于中国患者依然有着确切的疗效^[43]。目前研究人员积极的探索对于索拉非尼的联合治疗方案，以求获得更好的疗效。一项研究表明^[44]，选取62例晚期HCC患者中，15例采用索拉非尼联合放疗治疗(RS组)，47例接受索拉非尼单药治疗(S组)，RS组的中位PFS，整个病灶的PFS和整体存活时间(分别为13.5 mo，10.6 mo和31.2 mo)比S组(分别为3.3 mo，3.5 mo和12.1 mo)更长，索拉非尼联合放疗具有良好的疗效和安全性，值得人们关注与研究。索拉非尼作为HCC患者唯一的一线治疗，但研究人员同时也发现索拉非尼带来的副作用，最常见的治疗相关毒性包括腹泻，恶心，呕吐和厌食、疲劳，手足皮肤反应和高血压、出血风险、肾脏毒性，包括蛋白尿和急性肾功能衰竭^[45]。但目前最让研究人员担心的却是索拉非尼的耐药性，因

为目前为止人类仍然无法找到一款能替代它的靶向药物。

2.3.2 舒尼替尼: 舒尼替尼(Sunitinib, Sutent): 是一种多酪氨酸激酶口服抑制剂，它通过抑制VEGFRs, PDGFR和c-Kit和RET发挥抗肿瘤作用，相比于索拉非尼而言舒尼替尼缺乏抑制Raf相关激酶的活性，所以更倾向于通过抗肿瘤血管生成抑制肿瘤发展。目前多用于治疗胃肠道间质瘤，进展缓慢肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)和胰腺神经内分泌肿瘤。一项舒尼替尼与索拉非尼疗效随机III期试验结果中^[46]，总共有1074名患者随机分配到研究舒尼替尼组中($n = 530$)，索拉非尼组($n = 544$)中；舒尼替尼和索拉非尼，OS分别位为7.9与10.2 mo；中位PFS 3.6 mo vs 3.0 mo；舒尼替尼比索拉非尼更加频繁出现严重不良事件相关联，舒尼替尼OS并不优于或等同于索拉非尼反而显著逊色于索拉非尼，舒尼替尼并未如研究人员所想体现出卓越的抗HCC活性难免令人失望。

2.3.3 瑞格非尼: 瑞格非尼(Regorafenib)是在索拉非尼问世后在其基础上研发的一种多激酶抑制活性口服靶向药物。瑞格非尼的药理作用几乎与索拉非尼一致，同样是通过抑制Raf相关激酶、PDGFR, VEGFR, KIT, FLT3、CSF-1R、RET的相关激酶活性发挥抗肿瘤作用。不同的一点就是瑞格非尼具有免疫球蛋白和EGF同源结构域(TIE)2对酪氨酸激酶的额外活性。瑞格非尼与随机安慰剂对照在HCC III期RESORCE试验显示，与安慰剂组相比，瑞格非尼治疗组的总生存期显著增加(10.6 mo vs 7.8 mo)^[47]。FDA批准了regorafenib作为晚期肝癌患者二线治疗，随着病人对索拉非尼的耐药性的增加及耐受性的下降，瑞格非尼也有望成为肝癌治疗的一线治疗的靶向药物。

2.4 mTOR抑制剂类分子靶向治疗药物临床研究进展

2.4.1 依维莫司: 依维莫司(Everolimus)是一种口服雷帕霉素类似物，通过与mTOR特异性结合阻断PI3K/Akt/mTOR信号传导并抑制下游信号发挥抗肿瘤作用。目前FDA已批准用于RCC二线治疗^[48]。mTOR途径是肝细胞中的主要肿瘤起始途径，并且在高达50%的HCC中出现上调^[10]。但是，一项III期研究中^[49]，通过比较了依维莫司与安慰剂在进展期或不耐受索拉非尼晚期肝癌患者的疗效；选取546名患者随机按(2:1)比例分配以接收依维莫司7.5 mg/d或安慰剂，依维莫司组中位OS为7.6 mo(95%CI: 6.7-8.7)和安慰剂组7.3 mo(95%CI: 6.3-8.7)，中位时间用依维莫司和安慰剂进展分别3.0 mo和2.6 mo(HR: 0.93; 95%CI: 0.75-1.15)，两者疗效并无显著不同，并不能改善晚期肝癌患者的总体生存率，反而依维莫司因3/4级不良事件和严重不良事件被频繁地报道。该研究的失败提醒我们一点，单目标靶点的靶向药物治疗原发性肝癌的不足性，酪氨酸激酶抑制剂可能才是原发性肝癌重要

的靶向药物^[50]。随着Everolimus的不断探索, 希望未来在HCC的治疗方案中Everolimus能作为一线用药, 并且出现更多mTOR抑制剂与联用方案, 以延长HCC生存期。

2.5 靶向药物联合治疗临床研究进展 既往原发性肝癌的治疗方法包括手术治疗、介入治疗、放化疗、局部治疗等在长期的临床实验中均证实了确切的疗效。随着靶向治疗的发展, 研究人员逐渐探索靶向药物的联合治疗是否使得1+1的效果大于2或等于2乃至或许小于2的结果。一项研究中选取658例晚期HCC患者分别使得293, 129和236例患者接受了索拉非尼联合治疗、索拉非尼治疗和TACE, 最终结果显示总体生存期中位数分别为联合治疗16.2 mo, 索拉非尼11.8 mo, TACE 13.5 mo^[51]。目前对于靶向自身药物的联用, 靶向药物联合化疗进行多途径的肿瘤治疗也成为研究人员的研究的热点, 多达数十种靶向药物联用方案均能在文献中查询。但是经过研究发现靶向药物联合治疗方案却也存在部分结果令人十分失望。一项多中心, 多国, 随机, III期临床试验的结果表明^[52], 厄洛替尼联合索拉非尼联合治疗并不能改善晚期HCC患者的生存。Meyer等^[53]人研究表明索拉非尼和肝动脉灌注化疗并未显现出抗肿瘤优越的活性而毒副作用常常难以使病人难以耐受。靶向药物联合治疗的结果有喜有忧, 探索的过程任重而道远。

3 结论

研究人员通过肝癌的发病机制的基础研究中涉及的途径开发出分子靶向疗法, 为原发性肝癌的临床治疗打开一项新的大门。索拉非尼的问世更是奠定分子靶向疗法在原发性肝癌治疗中的地位, 随着原发性肝癌患者对于索拉非尼的耐受性的降低及药物的耐药性的出现, 我们迫切的需要疗效更好, 副作用小, 价格低廉的靶向药物。目前, 影响肝癌分子靶向治疗取得新进展的原因有以下几点: (1)其他靶向药物动物试验阶段或临床试验阶段设计缺乏严谨性, 缺乏统一疗效判定, 同时在临床试验阶段难以采用大样本的重复试验; (2)肿瘤的发生是多途径信号相互作用的结果, 单一的调节当前基础研究中明确的肿瘤发生发展的信号通路途径或许并不能使得肿瘤的消亡快于增殖, 因此临床疗效有限。尝试多种靶向药物联用, 多种途径抑制肿瘤增殖, 靶向药物联合放疗、手术、TACE、局部治疗或许会取得令人惊喜的收获, 成为原发性肝癌治疗新方向; (3)对于肝癌的发生发展, 我们或许并没有掌握其中最核心的病理生理机制, 加强基础研究探索更有效的靶向位点, 为临床研究提供导向; (4)当前靶向药物的研发获得了巨大的成功, 我们也应该认识到即使当前最成功的靶向药物索拉非尼对于原发性肝癌的总体生存期的延长也只是3 mo, 这对于

病人的愿景仍然相距甚远, 面对肿瘤的发生靶向药物能否即作为肿瘤的治疗也能作为肿瘤的预防药物, 提前遏制肿瘤的发生对病人而言更显得重要。我们相信, 随着原发性肝癌的基础研究及临床研究的进一步深入及临床经验的积累, 原发性肝癌的分子靶向治疗会迎来另一个新纪元。

4 参考文献

- 1 黄赞松, 仇仪英, 周喜汉. 原发性肝癌现代医学治疗的研究进展. 医学综述 2012; 18: 4169-4172
- 2 黄赞松, 仇仪英. 中医药治疗原发性肝癌的研究现状. 时珍国医国药 2012; 23: 2851-2853 [DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2012.11.088]
- 3 孙燕. 肿瘤治疗的新里程碑—靶向药物治疗. 肿瘤药学 2011; 1: 1-5
- 4 Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, Seitz JF, Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390 [PMID: 18650514 DOI: 10.1056/NEJMoa0708857]
- 5 Kim JS, Choi GH, Jung Y, Kim KM, Jang SJ, Yu ES, Lee HC. Downregulation of Raf-1 kinase inhibitory protein as a sorafenib resistance mechanism in hepatocellular carcinoma cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144: 1487-1501 [PMID: 29858683 DOI: 10.1007/s00432-018-2672-y]
- 6 Kudo M. Signaling pathway/molecular targets and new targeted agents under development in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6005-6017 [PMID: 23155330 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6005]
- 7 Pai SG, Carneiro BA, Mota JM, Costa R, Leite CA, Barroso-Sousa R, Kaplan JB, Chae YK, Giles FJ. Wnt/beta-catenin pathway: modulating anticancer immune response. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 101 [PMID: 28476164 DOI: 10.1186/s13045-017-0471-6]
- 8 Tien LT, Ito M, Nakao M, Niino D, Serik M, Nakashima M, Wen CY, Yatsushashi H, Ishibashi H. Expression of beta-catenin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2398-2401 [PMID: 15832407]
- 9 Jimeno A, Gordon M, Chugh R, Messersmith W, Mendelson D, Dupont J, Stagg R, Kapoun AM, Xu L, Uttamsingh S, Brachmann RK, Smith DC. A First-in-Human Phase I Study of the Anticancer Stem Cell Agent Ipafricept (OMP-54F28), a Decoy Receptor for Wnt Ligands, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2017; 23: 7490-7497 [PMID: 28954784 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2157]
- 10 Bhat M, Sonenberg N, Gores GJ. The mTOR pathway in hepatic malignancies. *Hepatology* 2013; 58: 810-818 [PMID: 23408390 DOI: 10.1002/hep.26323]
- 11 Peyrou M, Bourgoin L, Foti M. PTEN in liver diseases and cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4627-4633 [PMID: 20872961 DOI: 10.3748/wjg.v16.i37.4627]
- 12 Groner B, von Manstein V. Jak Stat signaling and cancer: Opportunities, benefits and side effects of targeted inhibition. *Mol Cell Endocrinol* 2017; 451: 1-14 [PMID: 28576744 DOI: 10.1016/j.mce.2017.05.033]
- 13 Shen J, Xiao Z, Zhao Q, Li M, Wu X, Zhang L, Hu W, Cho CH. Anti-cancer therapy with TNF α and IFN γ : A comprehensive review. *Cell Prolif* 2018; 51: e12441 [PMID: 29484738 DOI: 10.1111/cpr.12441]
- 14 Herranz H, Hong X, Hung NT, Voorhoeve PM, Cohen SM. Oncogenic cooperation between SOCS family proteins and

- EGFR identified using a *Drosophila* epithelial transformation model. *Genes Dev* 2012; 26: 1602-1611 [PMID: 22802531 DOI: 10.1101/gad.192021.112]
- 15 Zhao M, Gao FH, Wang JY, Liu F, Yuan HH, Zhang WY, Jiang B. JAK2/STAT3 signaling pathway activation mediates tumor angiogenesis by upregulation of VEGF and bFGF in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 73: 366-374 [PMID: 21333372 DOI: 10.1016/j.lungcan.2011.01.002]
- 16 Hou XG, Liu C, Xiang-Xin R. Study on the inhibition of small molecule compound of STAT3 LLL-HS-1 on proliferation of human lung cancer cells A549. *J Chin Oncol* 2016; 22: 565-568 [DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.07.b008]
- 17 Yoshikawa H, Matsubara K, Qian GS, Jackson P, Groopman JD, Manning JE, Harris CC, Herman JG. SOCS-1, a negative regulator of the JAK/STAT pathway, is silenced by methylation in human hepatocellular carcinoma and shows growth-suppression activity. *Nat Genet* 2001; 28: 29-35 [PMID: 11326271 DOI: 10.1038/88225]
- 18 Niwa Y, Kanda H, Shikauchi Y, Saiura A, Matsubara K, Kitagawa T, Yamamoto J, Kubo T, Yoshikawa H. Methylation silencing of SOCS-3 promotes cell growth and migration by enhancing JAK/STAT and FAK signalings in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2005; 24: 6406-6417 [PMID: 16007195 DOI: 10.1038/sj.onc.1208788]
- 19 Chung CD, Liao J, Liu B, Rao X, Jay P, Berta P, Shuai K. Specific inhibition of Stat3 signal transduction by PIAS3. *Science* 1997; 278: 1803-1805 [PMID: 9388184]
- 20 Yang S, Luo C, Gu Q, Xu Q, Wang G, Sun H, Qian Z, Tan Y, Qin Y, Shen Y, Xu X, Chen SH, Chan CC, Wang H, Mao M, Fang DD. Activating JAK1 mutation may predict the sensitivity of JAK-STAT inhibition in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 5461-5469 [PMID: 26701727 DOI: 10.18632/oncotarget.6684]
- 21 Gu FM, Li QL, Gao Q, Jiang JH, Huang XY, Pan JF, Fan J, Zhou J. Sorafenib inhibits growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by blocking STAT3. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3922-3932 [PMID: 22025881 DOI: 10.3748/wjg.v17.i34.3922]
- 22 Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *Lancet* 2016; 388: 518-529 [PMID: 26853587 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01088-0]
- 23 Buckley AF, Burgart LJ, Sahai V, Kakar S. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in conventional hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2008; 129: 245-251 [PMID: 18208805 DOI: 10.1309/WF10QAAED3PP93BH]
- 24 Fukushima T, Uchiyama S, Tanaka H, Kataoka H. Hepatocyte Growth Factor Activator: A Proteinase Linking Tissue Injury with Repair. *Int J Mol Sci* 2018; 19 [PMID: 30388869 DOI: 10.3390/ijms19113435]
- 25 Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2310-2318 [PMID: 23388504 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2791]
- 26 B Peters ML, Miksad RA. Cabozantinib in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2017 [PMID: 28703624 DOI: 10.2217/fo-2017-0169]
- 27 Roviello G, Bachelot T, Hudis CA, Curigliano G, Reynolds AR, Petrioli R, Generali D. The role of bevacizumab in solid tumours: A literature based meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 2017; 75: 245-258 [PMID: 28242502 DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.026]
- 28 Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, Goldenberg A, Knox JJ, Chen H, Clark-Garvey S, Weinberg A, Mandeli J, Christos P, Mazumdar M, Popa E, Brown RS Jr, Rafii S, Schwartz JD. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2992-2998 [PMID: 18565886 DOI: 10.1200/JCO.2007.15.9947]
- 29 Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, Thompson DS, Shipley DL, Greco FA; Minnie Pearl Cancer Research Network. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in carcinomas of unknown primary site: the Minnie Pearl Cancer Research Network. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1747-1752 [PMID: 17470864 DOI: 10.1200/JCO.2006.09.3047]
- 30 Wang X, Shen Y, Li S, Lv M, Zhang X, Yang J, Wang F, Yang J. Importance of the interaction between immune cells and tumor vasculature mediated by thalidomide in cancer treatment (Review). *Int J Mol Med* 2016; 38: 1021-1029 [PMID: 27599781 DOI: 10.3892/ijmm.2016.2724]
- 31 Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 3-16 [PMID: 20175029 DOI: 10.1055/s-0030-1247128]
- 32 Sun B, Karin M. Inflammation and liver tumorigenesis. *Front Med* 2013; 7: 242-254 [PMID: 23681888 DOI: 10.1007/s11684-013-0256-4]
- 33 Cao DD, Xu HL, Liu L, Zheng YF, Gao SF, Xu XM, Ge W. Thalidomide combined with transcatheter arterial chemoembolization for primary hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 44976-44993 [PMID: 28402958 DOI: 10.18632/oncotarget.16689]
- 34 Shao YY, Chen BB, Ou DL, Lin ZZ, Hsu CH, Wang MJ, Cheng AL, Hsu C. Lenalidomide as second-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: exploration of biomarkers for treatment efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 722-730 [PMID: 28815645 DOI: 10.1111/apt.14270]
- 35 Ling Y, Yang Y, Lu N, You QD, Wang S, Gao Y, Chen Y, Guo QL. Endostar, a novel recombinant human endostatin, exerts antiangiogenic effect via blocking VEGF-induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk-1 of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 361: 79-84 [PMID: 17644065 DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.06.155]
- 36 Xu Q, Gu J, Lv Y, Yuan J, Yang N, Chen J, Wang C, Hou X, Jia X, Feng L, Yin G. Angiogenesis for tumor vascular normalization of Endostar on hepatoma 22 tumor-bearing mice is involved in the immune response. *Oncol Lett* 2018; 15: 3437-3446 [PMID: 29467868 DOI: 10.3892/ol.2018.7734]
- 37 Bekaii-Saab T, Markowitz J, Prescott N, Sadee W, Heerema N, Wei L, Dai Z, Papp A, Campbell A, Culler K, Balint C, O'Neil B, Lee RM, Zalupski M, Dancey J, Chen H, Grever M, Eng C, Villalona-Calero M. A multi-institutional phase II study of the efficacy and tolerability of lapatinib in patients with advanced hepatocellular carcinomas. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5895-5901 [PMID: 19737952 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0465]
- 38 Chen YJ, Chi CW, Su WC, Huang HL. Lapatinib induces autophagic cell death and inhibits growth of human hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5: 4845-4854 [PMID: 24947784 DOI: 10.18632/oncotarget.2045]
- 39 Palmer JD, Schneider CJ, Hockstein N, Hanlon AL, Silberg J, Strasser J, Mauer EA, Dzeda M, Witt R, Raben A. Combination of post-operative radiotherapy and cetuximab for high-risk cutaneous squamous cell cancer of the head and neck: A propensity score analysis. *Oral Oncol* 2018; 78: 102-107 [PMID: 29496036 DOI: 10.1016/j.jor.2018.01.015]
- 40 Tikhonova IA, Huxley N, Snowsill T, Crathorne L, Varley-Campbell J, Napier M, Hoyle M. Economic Analysis of First-Line Treatment with Cetuximab or Panitumumab for RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer in England. *Pharmacoeconomics* 2018; 36: 837-851 [PMID: 29498000 DOI: 10.1007/s40273-018-0630-9]
- 41 Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, Muzikansky A, Reiterberg DP, Clark JW, Enzinger PC, Bhargava P, Meyerhardt JA,

- Horgan K, Fuchs CS, Ryan DP. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 581-589 [PMID: 17583545 DOI: 10.1002/cncr.22829]
- 42 Geng J, Li X, Lang X, Qiao C, Hu M, Yang J, Feng J, Lv M. Combination of cetuximab and rapamycin enhances the therapeutic efficacy in hepatocellular carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2014; 13: 377-385 [PMID: 24325131 DOI: 10.7785/tcrt.2012.500389]
- 43 Ye SL, Chen X, Yang J, Bie P, Zhang S, Liu F, Liu L, Zhou J, Dou K, Hao C, Shao G, Xia Q, Chen Y, Yang J, Deng X, Liu Y, Yuan Y, Fu Z, Nakajima K, Yip CS, Lu Z. Safety and efficacy of sorafenib therapy in patients with hepatocellular carcinoma: final outcome from the Chinese patient subset of the GIDEON study. *Oncotarget* 2016; 7: 6639-6648 [PMID: 26735891 DOI: 10.18632/oncotarget.6781]
- 44 Wada Y, Takami Y, Matsushima H, Tateishi M, Ryu T, Yoshitomi M, Matsumura T, Saitsu H. The Safety and Efficacy of Combination Therapy of Sorafenib and Radiotherapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. *Intern Med* 2018; 57: 1345-1353 [PMID: 29279513 DOI: 10.2169/internalmedicine.9826-17]
- 45 Li Y, Gao ZH, Qu XJ. The adverse effects of sorafenib in patients with advanced cancers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116: 216-221 [PMID: 25495944 DOI: 10.1111/bcpt.12365]
- 46 Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, Chung HC, Song X, Xu J, Poggi G, Omata M, Pitman Lowenthal S, Lanzalone S, Yang L, Lechuga MJ, Raymond E. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4067-4075 [PMID: 24081937 DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8372]
- 47 Rimassa L, Pressiani T, Personeni N, Santoro A. Regorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17: 567-576 [PMID: 28580808 DOI: 10.1080/14737140.2017.1338955]
- 48 Hasskarl J. Everolimus. *Recent Results Cancer Res* 2018; 211: 101-123 [PMID: 30069763 DOI: 10.1007/978-3-319-91442-8_8]
- 49 Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, Lim HY, Poon RT, Blanc JF, Vogel A, Chen CL, Dorval E, Peck-Radosavljevic M, Santoro A, Daniele B, Furuse J, Jappe A, Perraud K, Anak O, Sellami DB, Chen LT. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 57-67 [PMID: 25058218 DOI: 10.1001/jama.2014.7189]
- 50 Sun W, Cabrera R. Systemic Treatment of Patients with Advanced, Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Emergence of Therapies. *J Gastrointest Cancer* 2018; 49: 107-115 [PMID: 29453759 DOI: 10.1007/s12029-018-0065-8]
- 51 Ha Y, Lee D, Shim JH, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Park SR, Ryu MH, Ryoo BY, Kang YK, Kim KM. Role of transarterial chemoembolization in relation with sorafenib for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 74303-74313 [PMID: 27494871 DOI: 10.18632/oncotarget.11030]
- 52 Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, Bruix J, Qin S, Thuluvath PJ, Llovet JM, Leberre MA, Jensen M, Meinhardt G, Kang YK. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 559-566 [PMID: 25547503 DOI: 10.1200/JCO.2013.53.7746]
- 53 Meyer T. Sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy: another failed combination. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 376-377 [PMID: 29631811 DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30084-0]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

