

肝细胞癌的病因及化学预防

郭婧, 李强

郭婧, 李强, 天津医科大学附属肿瘤医院肝胆外科 天津市 300060
通讯作者: 郭婧, 300060, 天津市, 天津医科大学附属肿瘤医院肝胆外科.
sunnyqj1979@eyou.com
电话: 022-23522640
收稿日期: 2005-06-14 接受日期: 2005-07-15

摘要

肝细胞癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一.即使是在外科切除这样的根治疗法之后,其复发率还极高.肝炎病毒,黄曲霉毒素,酒精,饮水污染和遗传因素是其主要病因.能通过化学预防限制这种趋势吗?癌的化学预防,可定义为用特定的天然或合成的化学制剂去倒转、抑制阻止侵袭性的癌的发生,作为一种癌控制的新方法而获得显著成效.现综述维甲酸类、干扰素、奥替普拉、环氧合酶2抑制剂、硒、姜黄素及叶绿酸在肝细胞癌化学预防中的作用.化学预防是肿瘤学中出现的一个新领域,在这个领域基础和临床的研究者都面临极大的挑战.

郭婧, 李强. 肝细胞癌的病因及化学预防. 世界华人消化杂志 2005;13(16): 2021-2025
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2021.asp>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重危害人类生命的一种恶性肿瘤,位居全球恶性肿瘤发病率第5位,死因第3位,每年新发病56.4万例,死亡54.9万例^[1],在我国更是成为恶性肿瘤第2位的杀手.他病程短、进展快、治疗难、易复发,一直被视为“癌中之王”.大部分患者确诊时已属晚期,总的5 a生存率仍低于5%^[1].因此围绕其主要病因开展化学预防成为一个重要课题.

1 病因流行病学

HCC通常发生于先前患病的肝脏,其主导病因随地理分布不同而不同.在非洲和南亚,出生时或儿童期黄曲霉毒素B1 (AFB1)和乙肝病毒(HBV)感染是主要的.在日本、埃及和南欧,丙肝病毒(HCV)是HCC的主要病因,且这些患者几乎都伴有进展性的肝纤维化或硬化.在北欧和中欧地区,HCV感染和酒精是HCC的主要病因.在法国,酒精仍是HCC的主导病因^[2].深入进行病因研究有助于我们采取有针对性的措施.现将其主要病因分述如下.

1.1 肝炎病毒(hepatitis virus) 目前认为肝炎病毒有A, B, C, D, E等数种以及TTV^[3].据文献报道,在已知的肝炎病毒中,除甲肝病毒(HAV)外,均与HCC有关,但研究

较多、且比较一致的看法是HBV及HCV与HCC有关.江苏海门的8 a前瞻性队列研究发现,26-64岁的男性和女性的HBV携带率分别为15.0%和10.7%.采用Cox比例危险模型分析了与HCC死亡率可能有关的危险因素,结果显示,男女性HCC死亡率均与HBV感染、急性肝炎史、肿瘤家族史显著相关^[4].HCV亦与HCC的关系密切,特别是在日本,HCC的增加是第二次世界大战以后HCV感染增加的后果.他们的HCC患者中HCV的感染率甚至高达90%^[5].Fattorich *et al*^[6]报道伴肝硬化的HCV感染与HCC的高发病率密切相关,在日本和西欧的5 a累计发病率分别为30%和17%.在HBV相关的肝硬化,高发区HCC 5 a累计发病率为15%.同时感染HBV/HCV或HBV/HDV(丁肝病病毒)可增加HCC的危险性.对HBV/HCV的持续抑制可减少HCC的发病率.

1.2 黄曲霉毒素(aflatoxin, AFT) AFT的致肝癌性在实验研究中已没有人怀疑,但由于缺乏直接的证据而一直不能充分肯定.不过人类食物中AFT的普遍污染是人类癌症发生可能因素的观点已得到了广泛承认,因为在世界的许多AFT高污染地区,都是HCC的高发区.例如, Omer *et al*^[7]在苏丹的2个地区进行病例对照研究显示AFT主要来源于当地花生酱的摄入,花生酱消费已被确认为苏丹AFT污染流行区肝癌的强烈危险因素,花生酱摄入量及潮湿的储存系统与HCC的发生有正向联系.Wang *et al*^[8]在广西扶绥一个HCC高发村的监测表明,在76.7%(23/30)花生样品、66.7%(20/30)的烹饪花生油及23.3%(7/30)的大米样品中均检测到黄曲霉毒素B1 (AFB1).尿中AFB1代谢产物可在88.9%(24/27)的样本中测到;研究开始和结束时血清黄曲霉毒素白蛋白加合物 (AFB1-Alb)检测平均水平分别为(1.24±0.31)和(1.21±0.19)pmol/mg.

1.3 酒精(alcohol) 在美国和意大利,酒精占HCC病因的32-45%.超过1 800万的美国成人滥用酒精,比HCV的患病率要高5倍.每天80 g,超过10 a的酒精摄入增加了HCC约5倍的发病率.每年有1%的酒精引起的失代偿性肝硬化患者发展为HCC.HCV感染者若饮酒会使其患HCC的风险加倍^[9].

1.4 饮水污染(drinking water pollution) 早在70年代苏德龙教授就提出饮用沟塘水居民比一般居民HCC发病率高2.6倍,饮用井水居民比一般居民低1/3,改用深井水HCC发病率下降.他根据HCC地理分布的不均衡性,研究出饮水污染是HCC的一个独立危险因素.70-80年代对几个高发区饮水污染与HCC的关系进行调查,不同饮水群体HCC

发病率依次是:宅沟水(塘水)>泔沟水(灌溉沟)>河水(河溪水)>浅井水>深井水;饮沟塘水地区HCC死亡率高,饮用深井水及自来水是HCC的保护因素,但水中何种物质与HCC有关并不十分清楚.有文献认为,水中的蓝绿藻毒素与HCC有关,这些毒素包括微囊藻毒素和石房蛤毒素等,其毒作用范围从肝脏损伤(包括HCC)一直到神经毒性^[10].近年来我国注重加强饮水卫生管理,许多地区居民改用深井水,使水质进一步符合卫生标准,城镇加强了饮水消毒.饮水改善后肠道传染病及饮水有关的病也大大减少了.

1.5 遗传因素(genetic factor) 业已证明,HCC的发生是遗传和环境共同作用的结果,HCC的发生在多基因基础上有主基因作用.台湾学者进行的一项病例对照研究发现,HBV阳性肝癌患者的一级亲属似有HCC增加的危险.患HCC的调整率比(*OR*)为2.4,若家中有>2例的HCC患者,则*OR*增加到5.5.病例一级亲属比对照一级亲属更易发生HCC(年龄调整*OR* = 2.57)^[11].HCC高发家族可能与家族成员暴露于同一危险因素率多有关.如HBV在家族成员中的相互传染或饮用同一污染水源,使得HCC发病具有家族聚集性.但遗传因素在HCC病因中的作用仍不可忽视.

2 化学预防

由于肿瘤发病的多阶段性以及各相关因素之间交互作用的复杂性,一级预防很难在实际工作中开展.因此,除了改善膳食结构与采用先进的早期诊断、治疗技术,作到早期诊断和早期治疗之外,寻找有效的化学预防药物,对癌前病变进行预防、抑制或者逆转其发生发展,从根本上基本切断肿瘤的来源,已成为新近肿瘤二级预防的策略,并获得人们的共识.

“化学预防”一词最先由Sporn于1976年提出,当时他指的是将维生素A的天然形式和他的合成类似物用于癌症发展的预防.其战略是降低确定的高危人群或总人群的癌的发生率.现在我们可以将化学预防定义为用特定制剂去抑制或倒转癌的发生,从而阻止癌的发展.他是从行动机制的观点和临床试验的方法来介绍那些从离体和/或在体实验中发现的有希望的制剂应用于人类^[12].他的应用对象是癌前疾病或有潜在遗传患癌倾向者以及为防止发生第二个原发癌的已愈肿瘤患者.对HCC而言,基于以上病因,可选取HBV和/或HCV感染、慢性肝病或肝硬化的人群及HCC高发区的居民作为其化学预防的对象.目前发现对HCC有效的化学预防剂有.

2.1 维甲酸类(retinoids) retinoids包括维生素A的天然形式和人工合成的类似物.他是典型的分化诱导剂,在正常细胞功能中即起重要作用,在多种肿瘤细胞中诱导分化、抑制增殖和促进凋亡,可以作为癌的化学预防的首要参选剂. retinoids通过他的核受体—维甲酸受体(RAR)和维甲酸X受体(RXR)—发挥作用.过去20 a大量的实验室和临床研究显示retinoids能抑制和倒转癌的进程.研究显示肝硬化的HCC患者体内存在低水平的retinoids,同时由于

其核受体RXRalpha的失功,使其对维甲酸变得不敏感. RXR通过磷酸化进行翻译后修饰削弱了他得功能,导致不可控制得细胞增生.非环状类视黄醇(acyclic retinoid, AR)可阻止RXRalpha的磷酸化,保留RXRalpha经由下调的Ras/Erk系统的功能,使HCC细胞变得对内源配基9-顺-视黄酸敏感,这就联系到癌细胞经由生长抑制剂(如P21CIP1)和/或组织过谷氨酰胺酶诱导的凋亡,这种凋亡可以是caspase依赖和非依赖的. AR还可增加HCC细胞对于干扰素的敏感性,间接促进干扰素诱导的凋亡^[-13-14]. Sano *et al*观察了合成AR制剂NIK-333对用3'-甲基-4-二甲胺偶氮苯(3'-MeDAB)诱导的雄性大鼠肝癌的影响.大鼠同时用NIK-333和3'-MeDAB喂养,分别于4 wk和16 wk处死.他们发现NIK-333在癌进程的早期(4 wk)抑制了卵圆细胞表达转化生长因子 α (TGF- α),抑制了肝星状细胞的激活;在癌进程的晚期(16 wk)抑制了HCC的发生.这个结果表明NIK-333可通过独特地抑制癌进程的早期事件,即卵圆细胞和纤维化的发展,而可成为HCC化学预防有前景的制剂^[15]. AR的口服用法由于他的简便性、易接受性、非损伤性和无需辐射保护性而使其成为很有希望的方法^[16].

2.2 干扰素(interferon, IFN) IFN最初被认为是一种能抑制病毒复制的细胞因子,之后发现这种细胞因子可影响生长、分化和许多细胞的功能^[17]. Camma *et al*^[18]用meta分析了3个随机对照试验和15个非随机对照试验,共4 614例患者,发现在HCV相关的肝硬化,IFN治疗组有持续反应者比未经治疗者的HCC发生率明显降低($P<0.001$).他们强调以清除病毒为目标,用最有效的抗病毒制剂去治疗HCV相关的活跃进展的慢性肝病患者,因为从治疗后持续的生化反应所得到的主要益处是HCC发生危险性的下降.病毒的清除和血清ALT的正常化是IFN预防肝癌最重要的事件,但其抗增生活性和抗氧化活性也起到重要作用.研究显示IFN可阻止纯化初始CD4细胞在抗-CD3和IL-2的刺激作用下,由G0/G1期进入S期.这个抑制效应是与不影响Raf和Raf-1活性的MEK/ERK功能的损害联系在一起的.他们分析出由MEK/ERK通路控制的下游事件是Cdk2和Cdk4活性的减少,促有丝分裂的抑制剂(P21^{waf1}和P27^{kip1})的升高和cyclinD, cyclinE表达的减少.而IFN所抑制的这些下游事件正是HCV相关的HCC所激活的.在许多细胞体系中已显示MEK和ERK的有丝分裂诱导作用的抑制导致细胞分裂周期演进和细胞增殖的破坏,因此IFN对MEK/ERK功能的抑制效应可成为其抗肝癌形成的机制之一^[-17]. IFN可剂量依赖性地上调铜、锌、锰依赖的超氧化歧化酶的蛋白水平和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,下调氧化应激鼠的肝细胞中脂质过氧化作用产物的水平,显示其抗氧化活性^[17].

2.3 奥替普拉(oltipraz, OPZ) OPZ是从十字花科蔬菜等绿色植物中提取的巯基化合物,最早用于血吸虫病的治疗.他是一种抗氧化剂,其结构与还原性谷胱甘肽相似,

全称为5-(2-吡嗪基)-4-甲-1,2-二羟基-3-硫酮。Piton *et al*^[19]用微阵列和RT-PCR观察了OPZ在原代培养的人肝细胞中多种代谢通路的mRNA表达的总模式中的影响效应。结果显示:OPZ在基因和蛋白水平显著改变了人不同功能种类基因的表达,即外源性化学物质的解毒、抗氧化剂的保护作用、异物输送、细胞周期和应激反应,而这些都是与化学预防相关的。Li *et al*^[20]在树鼩中观察到OPZ可减少血清80%的AFB1-alb,减少尿中93%的黄曲霉毒素-N7-鸟嘌呤(AFB1-Gua),表明OPZ可在树鼩中减少AFT的危险指标。Wang *et al*^[21]在随机对照双盲的临床二期试验中,发现OPZ是对AFT引起的HCC的一种有潜力的抑制剂。他们观察到间歇高剂量的OPZ(500 mg/d)可抑制AFT第一时相的活性,使黄曲霉毒素M1(AFM1)在尿中排出的水平升高;持续低剂量的OPZ(125 mg/d)可增加AFT第二时相的共扼作用,生产出高水平的黄曲霉毒素B1-硫醇尿酸(AFB1-NAC)。提示两种给药方式均对AFB1致肝癌有化学预防作用。

2.4 环氧合酶2抑制剂(COX-2 inhibitor) 环氧合酶(Cyclooxygenase, COX)是催化花生四烯酸转化为前列腺素的关键酶,有COX-1和COX-2两种异构酶。COX-2是一种诱导酶,正常生理情况下在多数组织中不表达,可被广泛的血管内外激活物如脂多糖、白介素-1、肿瘤坏死因子、表皮生长因子、血小板激活因子等诱导表达。近年来大量研究表明其过度表达与肿瘤的发生发展密切相关,可通过其合成的PGs促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进肿瘤相关血管形成及使局部免疫抑制等参与肿瘤的生长、浸润、转移等多种恶性行为。Sung *et al*^[22]用蛋白印迹分析及免疫组化观察到高、中、低分化HCC及其邻近肝硬化组织均比正常肝组织高表达COX-2($P<0.05$)。为进一步证实,他们又用免疫荧光染色显示出HCC细胞株中COX-2定位于胞质中,尤其是核周区域。Hu *et al*^[23]观察了选择性COX-2抑制剂NS-398对人肝癌细胞增殖及COX-2表达的影响。COX-2在HepG2、HuH7和张氏肝细胞中均过表达。加入50 $\mu\text{mol/L}$ 的NS-398可导致对人肝癌细胞株的剂量依赖性和时间依赖性抑制,培养48 h后可引起前列腺素E2(PGE2)产物的显著下降。这表明NS-398诱导的人肝癌细胞增殖的抑制是通过下调的COX-2/PG产物所介导的。他们还观察到NS-398可增强COX-2表达的人肝癌细胞的凋亡率。这些都为应用COX-2抑制剂进行化学预防打下基础。目前,FDA已批准COX-2抑制剂塞来昔布(celecoxib)可用于家族性肠癌息肉的预防。今后更多的基础和临床研究将支持COX-2抑制剂用于HCC的化学预防。

2.5 硒(selenium, Se) Se的生物化学功能是通过硒-依赖谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)催化过氧化氢或过氧化磷脂的分解,在此过程中氧化谷胱甘肽(GSH),降低过氧化氢和磷脂氢氧物的细胞水平,而这些物质可以产生各

种活性氧。Yu *et al*^[24]对台北乙肝和丙肝慢性携带者7 342例男性对象血Se水平与HCC危险性的队列研究,结果发现HCC患者平均血Se水平明显低于HBsAg阳性的对照者($P=0.01$)。Thirunavukkarasu *et al*^[25]用Wistar大鼠研究发现每日饮食中Se的摄入可很有效地降低由N-亚硝基二乙胺(DEN)诱生的癌变。Se可显著上调增生结节和周围肝组织中肝微粒体细胞色素b5, NADPH-细胞色素C还原酶和胞液芳烃羟化酶的活性,下调胞质谷胱甘肽S-转移酶和微粒体UDP-葡萄糖苷酸转移酶的活性,改变谷胱甘肽代谢酶的活性。这说明Se可在HCC形成的起始阶段通过限制DEN的作用而发挥保护效果。Li *et al*^[26]在启东2 065例男性HBsAg阳性患者进行研究,试验组每天一片0.5 mg Se,随访3 a后发现试验组和对照组血Se浓度和谷胱甘肽过氧化酶的活性有显著差异($P<0.01$),试验组HCC发病率(3 057.55/10(6), 34例/1112例)与对照组HCC发病率(5 981.11/10(6), 57例/953例)有显著差异($P<0.01$)。目前大量报告资料从安全和效果两方面考虑,认为最好使用富硒酵母(200 $\mu\text{g/d}$)。

2.6 姜黄素(curcumin) curcumin是姜科姜黄属植物的天然产生的多酚,通常被用作黄色颜料和食品增香剂。他作为一种抗肿瘤、抗氧化和抗炎剂,能够诱导许多肿瘤细胞系的凋亡,能够抑制、延迟、倒转致癌作用。他是活性氧分生酶(如脂氧合酶/环氧合酶、黄嘌呤脱氢酶/氧化酶和诱生型一氧化氮合酶)的有效抑制剂,也是亚铁血红素加氧酶-1的有效诱导剂。他还是蛋白激酶C(PKC)、表皮生长因子受体酪氨酸激酶和IkappaB激酶的抑制剂。而且,curcumin可抑制NFkB的活性和癌基因c-jun, c-fos, c-myc, NIK, MAPKs, ERK, ELK, PI3K, Akt, CDKs, iNOS的表达,所以curcumin可通过阻断靶细胞中信号转导通路来阻断肿瘤的发生^[27-28]。Chuang *et al*^[29]用C3H/HeN小鼠研究姜黄素对DEN诱导的HCC抑制作用,37 wk后使HCC发病率下降62%,显著抑制了DEN的致肝癌作用。他们用西部印迹法检测了一系列中间生物指标,发现DEN注射后小鼠肝组织中P21^{ras}, PCNA和CDC2蛋白显著升高,而curcumin饮食可以把这些升高的指标降至正常水平。

2.7 叶绿酸(chlorophyllin, CHL) CHL是食品级水溶性叶绿素(chlorophyll)的铜钠盐,一种半合成的混合物,目前已被用作食品添加剂和抗贫血药物,具有一定的抗氧化性,可对抗一些遗传毒性物质致突变的作用,还可减少黄曲霉毒素相代谢产物的形成。最近的研究表明其具有潜在广谱癌症预防作用。Xu *et al*^[30]分别以2-氨基-3-甲基咪唑啉(2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline, IQ)和二甲基肼(DMH)诱导F344鼠肿瘤。诱癌的第5 wk始在饮水中加入3个不同浓度的CHL,52 wk后处死鼠,发现CHL可显著抑制IQ诱导F344鼠肝肿瘤的发生,并且具有量效关系,但对DMH诱导的F344鼠肿瘤,不管是肿瘤发生率还是荷瘤鼠荷瘤个数,都没有

明显影响,也没有剂量反应关系.还发现极低浓度的CHL对DMH诱癌似乎表现出一种促癌作用,可增加荷瘤鼠的平均荷瘤数,而这一浓度对IQ诱导的肿瘤并无促进作用.作者认为CHL对癌的化学预防作用与致癌物种类和CHL的浓度有关.中美合作在启东进行的一项随机、双盲、有安慰剂对照的化学预防试验中,180名启东健康成人被随机分入到CHL或安慰剂组中,服用剂量为100 mg, 3次/d,连服4 mo,与服用安慰剂者相比,尿中AFB1-N⁷-Gua水平可下降55% ($P = 0.036$)^[31].这为我们用叶绿酸或富含叶绿素的饮食预防HCC发生提供了理论依据.美国食品与药品管理局(FDA)负责非处方药评审的顾问小组指出,口服剂量100 mg, 3次/d的叶绿酸是安全的^[31].

其他如人参(ginseng)^[32],茶多酚(tea polyphenols)^[33],香豆素(coumarin)^[34]等也显示对HCC的化学预防作用.

3 问题与展望

化学预防的作用机制可包括:(1)致癌物阻断活性:抑制致癌物的吸收,抑制致癌物的生成或激活,灭活/解毒致癌物,阻止致癌物结合在DNA上,上调DNA修复的水平和精确度等;(2)抗氧化活性:清除活性亲电子试剂,清除氧自由基,抑制花生四烯酸代谢等;(3)抗增殖活性:调节信号转导,调节激素/生长因子活性,抑制癌基因活性,抑制多胺代谢,诱导终末分化,恢复免疫反应,诱导凋亡,校正DNA甲基化失衡,抑制血管生成,抑制基底膜降解,激活转移抑制基因等^[3].HCC化学预防研究仍处于发展的早期阶段,还需要进行大量的更深入的研究工作.今后的工作可集中于以下方面:(1)建立肿瘤化学预防药物的临床前筛选试验体系:如何从为数众多的化合物中筛选出有效的肿瘤预防药物,临床前的试验筛选起到关键作用,这需要有系统的筛选体系.可以采取“先体外后整体,先短期后长期”的方法.即应用一系列预筛选试验预筛出“潜在化学预防药物”,再用一系列的体外短期筛选效应模型对预筛出的“潜在化学预防药物”进行体外预防效应评价,为整体动物实验提供依据;然后从整体水平应用短期筛选试验评价体外实验筛选出的化合物阻止致癌过程于早期阶段的能力;最后应用动物整体效应实验评价筛选出的化合物的肿瘤预防作用.这样就可以进一步寻找新的更好的能够最终用于人群的化学预防剂,尤其是寻找更具安全性和实用性、也更易为人体所接受的天然食物中的活性成分;(2)继续扩大HCC致癌物(如HBV, HCV, AFT)致癌机理的研究,建立模拟人类HCC的致癌动物模型.因为动物效应模型可以提供受试物的器官特异性、剂量效应关系资料、潜在的长期动物毒性和其他重要的药理学资料,进一步证实受试物的化学预防作用.在设计受试物整体动物效应试验时一般要求:试验周期要相对较短,肿瘤诱发时间少于6 mo;试验模型应有器官特异性,诱

导剂诱导的肿瘤在组织学类型和激素依赖性等方面与人类肿瘤有相似的病理特征;应充分考虑受试物的体外筛选试验和从其他途径获取的药理作用及其机制性资料;(3)加强临床试验研究,进行更多临床试验包括随机、双盲、对照的人群干预试验,验证化学预防剂的药理作用、安全性和有效性.动物模型的局限性在于都使用了高剂量的化学致癌剂诱导肿瘤发生,而且都是单因素或几个因素的作用,而一般肿瘤是多因素作用的结果.动物与人的区别使我们不能把动物模型中有效的药物直接推广应用,而必须进行临床试验.在临床试验中要发展能够用于危险度评价以及临床干预试验替代终点的生物标志物.因化学预防试验最合适的终点是癌的发病率,但巨大的样本规模需要经很长时间才能观察到化学预防剂在发病率上的效果.因此中间终点生物指标的发展通过较短期的、较小规模的和较少花费的化学预防剂可为化学预防提供极大保证.尿中AFB1代谢产物和血清AFB1-alb作为AFT暴露的生物标志物已广泛地用于人群暴露研究,但由于HCC发病的多因素及多阶段性使这些暴露生物标志物不能作为长期干预试验的替代终点,所以我们希望有更好的中间终点生物指标的发展.我们相信随着肿瘤学、药理学、分子生物学及相关学科的进一步发展,有更多更好的化学预防剂能研制开发出来,实现人类战胜HCC的梦想.

4 参考文献

- 1 Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001;2:533-543
- 2 Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol* 2003;38(Suppl 1): S136-149
- 3 Summerfield JA. Virus hepatitis update. *J R Coll Physicians Lond* 2000;34:381-385
- 4 Evans AA, Chen G, Ross EA, Shen FM, Lin WY, London WT. Eight-year follow-up of the 90 000-person Haimen City cohort: I. Hepatocellular carcinoma mortality, risk factors, and gender differences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11: 369-376
- 5 Kiyosawa K, Tanaka E. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Japan. *Oncology* 2002;62(Suppl 1):5-7
- 6 Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50
- 7 Omer RE, Verhoeve L, Van't Veer P, Idris MO, Kadaru AM, Kampman E, Bunschoten A, Kok FJ. Peanut butter intake, GSTM1 genotype and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Sudan. *Cancer Causes Control* 2001;12:23-32
- 8 Wang JS, Huang T, Su J, Liang F, Wei Z, Liang Y, Luo H, Kuang SY, Qian GS, Sun G, He X, Kensler TW, Groopman JD. Hepatocellular carcinoma and aflatoxin exposure in Zhuqing Village, Fusui County, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:143-146
- 9 Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S87-96
- 10 Hitzfeld BC, Heger SJ, Dietrich DR. Cyanobacterial toxins: removal during drinking water treatment, and human risk assessment. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 1):113-122
- 11 Yu MW, Chang HC, Liaw YF, Lin SM, Lee SD, Liu CJ, Chen PJ, Hsiao TJ, Lee PH, Chen CJ. Familial risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers and their relatives. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1159-1164

- 12 Kakizoe T. Chemoprevention of cancer-focusing on clinical trials. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:421-442
- 13 Okuno M, Kojima S, Matsushima-Nishiwaki R, Tsurumi H, Muto Y, Friedman SL, Moriwaki H. Retinoids in cancer chemoprevention. *Curr Cancer Drug Targets* 2004;4:285-298
- 14 Kojima S, Okuno M, Matsushima-Nishiwaki R, Friedman SL, Moriwaki H. Acyclic retinoid in the chemoprevention of hepatocellular carcinoma (review). *Int J Oncol* 2004;24:797-805
- 15 Sano T, Kagawa M, Okuno M, Ishibashi N, Hashimoto M, Yamamoto M, Suzuki R, Kohno H, Matsushima-Nishiwaki R, Takano Y, Tsurumi H, Kojima S, Friedman SL, Moriwaki H, Tanaka T. Prevention of rat hepatocarcinogenesis by acyclic retinoid is accompanied by reduction in emergence of both TGF- α -expressing oval-like cells and activated hepatic stellate cells. *Nutr Cancer* 2005;51:197-206
- 16 Okada S. Cancer chemoprevention as adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:357-358
- 17 Hino K, Okita K. Interferon therapy as chemoprevention of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:19-22
- 18 Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol* 2001;34:593-602
- 19 Piton A, Le Ferrec E, Langouet S, Rauch C, Petit E, Le Goff F, Guillouzo A, Morel F. Oltipraz regulates different categories of genes relevant to chemoprevention in human hepatocytes. *Carcinogenesis* 2005;26:343-351
- 20 Li Y, Su J, Qin L, Egner PA, Wang J, Groopman JD, Kensler TW, Roebuck BD. Reduction of aflatoxin B(1) adduct biomarkers by oltipraz in the tree shrew (*Tupaia belangeri chinensis*). *Cancer Lett* 2000;154:79-83
- 21 Wang JS, Shen X, He X, Zhu YR, Zhang BC, Wang JB, Qian GS, Kuang SY, Zarba A, Egner PA, Jacobson LP, Munoz A, Helzlsouer KJ, Groopman JD, Kensler TW. Protective alterations in phase 1 and 2 metabolism of aflatoxin B1 by oltipraz in residents of Qidong, People's Republic of China. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:347-354
- 22 Sung YK, Hwang SY, Kim JO, Bae HI, Kim JC, Kim MK. The correlation between cyclooxygenase-2 expression and hepatocellular carcinogenesis. *Mol Cells* 2004;17:35-38
- 23 Hu KQ, Yu CH, Mineyama Y, McCracken JD, Hillebrand DJ, Hasan M. Inhibited proliferation of cyclooxygenase-2 expressing human hepatoma cells by NS-398, a selective COX-2 inhibitor. *Int J Oncol* 2003;22:757-763
- 24 Yu MW, Horng IS, Hsu KH, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol* 1999;150:367-374
- 25 Thirunavukkarasu C, Prince Vijaya Singh J, Thangavel M, Selvendiran K, Sakthisekaran D. Dietary influence of selenium on the incidence of N-nitrosodiethylamine-induced hepatoma with reference to drug and glutathione metabolizing enzymes. *Cell Biochem Funct* 2002;20:347-356
- 26 Li W, Zhu Y, Yan X, Zhang Q, Li X, Ni Z, Shen Z, Yao H, Zhu J. The prevention of primary liver cancer by selenium in high risk populations. *Zhonghua Yufang Yixue Zazhi* 2000;34:336-338
- 27 Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schnekenburger M, Morceau F, Henry E, Dicato M, Diederich M. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett* 2005;223:181-190
- 28 Lin JK. Suppression of protein kinase C and nuclear oncogene expression as possible action mechanisms of cancer chemoprevention by Curcumin. *Arch Pharm Res* 2004;27:683-692
- 29 Chuang SE, Kuo ML, Hsu CH, Chen CR, Lin JK, Lai GM, Hsieh CY, Cheng AL. Curcumin-containing diet inhibits diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000;21:331-335
- 30 Xu M, Orner GA, Bailey GS, Stoner GD, Horio DT, Dashwood RH. Post-initiation effects of chlorophyllin and indole-3-carbinol in rats given 1, 2-dimethylhydrazine or 2-amino-3-methyl-imidazo. *Carcinogenesis* 2001;22:309-314
- 31 Egner PA, Wang JB, Zhu YR, Zhang BC, Wu Y, Zhang QN, Qian GS, Kuang SY, Gange SJ, Jacobson LP, Helzlsouer KJ, Bailey GS, Groopman JD, Kensler TW. Chlorophyllin intervention reduces aflatoxin-DNA adducts in individuals at high risk for liver cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:14601-14606
- 32 Wu XG, Zhu DH, Li X. Anticarcinogenic effect of red ginseng on the development of liver cancer induced by diethylnitrosamine in rats. *J Korean Med Sci* 2001;16(Suppl):S61-65
- 33 Jia X, Han C, Chen J. Effects of tea polyphenols and tea pigments on cell cycle of HepG2 cells. *Weisheng Yanjiu* 2002;31:358-360
- 34 Okamoto T, Kobayashi T, Yoshida S. Chemical aspects of coumarin compounds for the prevention of hepatocellular carcinomas. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 2005;5:47-51

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2006年即将召开的国际会议

10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus
February 22-25, 2006
isde@sapmea.asn.au
www.isde.net

Easl 2006 - The 41st Annual Meeting
April 26-30, 2006

Canadian Digestive Disease Week Conference
March 4-12, 2006
www.cag-acg.org

XXX pan-american congress of digestive diseases
XXX congreso panamericano de enfermedades digestivas
November 25-December 1, 2006
amg@gastro.org.mx
www.gastro.org.mx

World Congress on Gastrointestinal Cancer
June 14-17, 2006
c.chase@imedex.com

7th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association
September 3-7, 2006
convention@edinburgh.org
www.edinburgh.org/conference

Annual Postgraduate Course
May 25-26, 2006
www.asqe.org/education

71st ACG Annual Scientific Meeting and Postgraduate Course
October 20-25, 2006