

肝癌转移、复发预测的蛋白质分子标志物

舒宏, 康晓楠, 刘银坤

■背景资料

肝癌根治性切除后5年生存率可达40%以上, 但术后高转移复发率(5年复发率达70%, 小肝癌也达50%)已成为进一步提高远期疗效的瓶颈, 也是攻克肝癌的关键, 临床尚迫切需要一些生物学预后指标来监测肝癌患者术后转移的复发。

舒宏, 康晓楠, 刘银坤, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所
复旦大学生物医学研究院 上海市 200032
国家863高科技发展计划基金资助项目, No. 2006AA02A308
“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”国家重大专项基金资助项目, No. 2008ZX10002-021
作者贡献分布: 本文由舒宏撰写; 康晓楠与刘银坤审核。
通讯作者: 刘银坤, 教授, 200032, 上海市, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所, 复旦大学生物医学研究院。
liu.yinkun@zs-hospital.sh.cn
电话: 021-54237962
收稿日期: 2010-01-24 修回日期: 2010-04-17
接受日期: 2010-04-20 在线出版日期: 2010-05-08

Biomarkers for prediction of metastasis and recurrence of hepatocellular carcinoma

Hong Shu, Xiao-Nan Kang, Yin-Kun Liu

Hong Shu, Xiao-Nan Kang, Yin-Kun Liu, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital; Institute of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China
Supported by: the National High-Tech Research and Development Program of China (863 Program), No. 2006AA02A308; the National Key Project for Infectious Diseases, No. 2008ZX10002-021
Correspondence to: Professor Yin-Kun Liu, Liver Cancer Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China. liu.yinkun@zs-hospital.sh.cn
Received: 2010-01-24 Revised: 2010-04-17
Accepted: 2010-04-20 Published online: 2010-05-08

Abstract

The metastasis of hepatocellular carcinoma (HCC) has long been recognized as a multi-step process that involves multiple factors. Instead of diagnostic models based on single-molecule detection, the combination of multiple molecules will be the trend for early tumor diagnosis or prediction of tumor metastasis and recurrence. Many differentially expressed metastasis-associated genes and proteins have been reported in HCC. This article gives an overview of protein biomarkers for prediction of HCC metastasis and recurrence.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Recurrence; Metastasis; Biomarker

Shu H, Kang XN, Liu YK. Biomarkers for prediction of metastasis and recurrence of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(13): 1350-1355

摘要

肝癌转移是一个多步骤、多因素相互作用的复杂过程。在肝癌转移复发的蛋白质组学研究方面, 发现了很多新的潜在蛋白质分子标志物。由于仅用单个指标是无法进行准确预测的, 采用多个指标进行联合检测将是今后肝癌转移预测的研究方向。本文综述了所涉及肝癌转移复发早诊的新型分子标志物。

关键词: 肝癌; 复发; 转移; 分子标志物

舒宏, 康晓楠, 刘银坤. 肝癌转移、复发预测的蛋白质分子标志物. *世界华人消化杂志* 2010; 18(13): 1350-1355
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/1350.asp>

0 引言

肿瘤转移复发与基因表达的调控, 关键基因的突变, 如P53, nm23-H1^[1]和 β -catenin^[2], 细胞周期的异常, 缺氧, 微环境的改变和神经内分泌系统的紊乱等因素引发的信号传导如WNT、NF- κ B等相关, 是一个仍然需要深入研究的复杂的病理过程。肝癌根治性切除术后5年内仍有60%-70%的患者出现转移复发, 复发性肝癌的早期诊断和可能的化学干预是提高患者长期生存率的关键之一, 术后随访、定期复查必不可少。目前临床上首推方法是B超和定期甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)及甲胎蛋白异质体(lectinreactive α -fetoprotein, AFP-L3)^[3,4]检测, 但诊断与预测的准确性不高, 临床尚迫切需要一些生物学预后指标来监测肝癌患者术后转移复发的可能。较早报道的预测指标, 除了临床和病理指标外, 还有一些细胞水平的指标。近年来, 多集中在蛋白分子指标方面。本文对与HCC转移复发相关的蛋白分子进行总结。

1 单一分子指标

1.1 催化酶类 在肿瘤侵袭转移过程中, 肿瘤细胞先对细胞外基质进行降解, 才能穿过基底膜侵入周围组织。尿激酶性纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, uPA)及其受体uPA-R与

■同行评议者

刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院感染科; 范学工, 教授, 中南大学湘雅医院感染病科

表 1 与肝癌复发相关的蛋白质分子标志物

分类	蛋白分子	方法	参考文献
单一分子			
催化酶类	uPA, uPA-R, PAI-1, MMP-2, MMP-9, APC-EB1, Capn4, Aurora-B	IHC, ELISA, LCM-ICAT, WB, LCM-DIGE, TMA, qRT-PCR	[5-12]
细胞因子, 黏附分子和白细胞分化抗原	VEGF, TGF- β , MTA, OPN, TIP30, CK-19, CD24	ELISA, IHC, TMA, 2-DE-MALDI, RT-PCR, WB	[13-27]
热休克蛋白家族	HSP27, HSPA9	2-DE-MALDI, WB, IP	[28-32]
其他	IMP3, XIAP, KIAA0101, ASPM	RT-PCR, IHC	[33-36]
多分子联合	HKII/ALDOB	RT-PCR	[37]
	GGT/ALT	ELISA	[38]
	M-CSF, M ϕ	TMA	[39]
	MMP/TIMP	IHC	[40]
	CK-10, CK-19	IF, IHC, WB, qRT-PCR	[41]
	OPN, CD44	TMA	[42]
	E-cad, Cx43, CD44v6	D-IF, CLSM	[43]
	Op18/stathmin, P53, OPN	IHC	[44]
	PCNA, VEGF	IHC	[45]
	PCNA, P53, VEGF	IHC	[46]
	CD151/c-Met	qRT-PCR, WB, IHC, CLSM, TMA	[47]

蛋白分子中灰色表示下调, 黑色表示上调; 2-DE-MALDI: 双向电泳-基质辅助激光解吸质谱技术; DIGE: 荧光差异电泳; ELISA: 酶联免疫吸附试验; IF: 免疫荧光; IHC: 免疫组织化学; IP: 免疫印迹; LCM: 激光显微切割; CLSM: 激光扫描共聚焦显微镜; qRT-PCR: 定量逆转录聚合酶链式反应; TMA: 组织芯片; WB: 蛋白印迹。

■研究前沿

探讨肝癌转移复发的分子机制, 寻找早期诊断肝癌、预测转移的生物标志和干预治疗的靶点, 已成为当今肝癌研究的热点。

抑制剂纤维蛋白溶酶原活化抑制剂(plasminogen activation inhibitor, PAI)是丝氨酸蛋白酶类, uPA在HCC中过表达及PAI-1血浆中水平增高, 尤其在有门静脉癌栓、侵袭转移的肝癌中^[5,6]; 金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP), MMP-2和MMP-9与肿瘤侵袭转移关系最密切^[7], 以上蛋白水解酶均与肝癌侵袭性呈正相关。其中, uPA是影响肝癌侵袭的最敏感的因素, 是肝癌复发的一个较强的预测指标^[8], 超过0.70 $\mu\text{g/L}$, 肝癌可能复发。

Orimo等^[9]采用2D-DIGE定量蛋白质组学方法, 从45例外科手术组织(包括11例癌旁组织, 27例分化程度不同的肝癌和7例正常)中筛选出26个差异蛋白, 其中APC结合EB1蛋白(adenomatous polyposis coli-end-binding protein 1, EB1)受转录因子c-Myc, RhoA和CDC42等调控, 蛋白表达与低分化肝癌紧密关联, 差异分析显示EB1可作为干细胞癌预后判断的指标之一。

Bai等^[10]等通过LCM结合定量蛋白质组学, 筛查出肝癌肝移植术后转移复发相关蛋白Capn4, 是巯基蛋白酶家族Calpain中的28 kDa调节性亚基, Capn4蛋白的表达增加可减少细胞分泌MMP-2, 减少Talin的降解, 抑制FAK的磷酸化,

影响黏着斑的分解和细胞迁移运动, 从而抑制了肝癌细胞的体内外的侵袭和转移。Aurora-B是一种中心体上的功能性激酶, 又称为染色质过客蛋白激酶, 属于Aurora激酶家族成员, 已被证明是一种癌蛋白。有研究结合临床显示AURKB-Sv2 (Aurora B splicing variant 2)^[11,12]的表达初步反映肿瘤的早晚程度, 与肝癌的复发率及生存率存在一定关系(表1)。

1.2 细胞因子、黏附分子和白细胞分化抗原 肿瘤的侵袭转移中, 血管生成有重要的作用。参与调节血管生成的重要因素是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。研究发现肿瘤直径>5 cm、有癌栓或镜下癌栓的患者体内水平较高^[13], 血清VEGF水平明显升高(>400 ng/L)及术后仍维持在高水平或再度升高者的HCC患者转移复发率明显升高^[14]。近年来, Sorafenib等分子靶向药物的研究日益增多, 可抑制肝癌细胞VEGF受体活性, 提示VEGF受体是抗肿瘤复发目标位点。Wang等^[15]实验结果显示, Sorafenib联合雷帕霉素能抑制裸鼠模型中肝癌的生长和转移。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)在肝癌中呈过度表达状态, 抑制免疫系统, 促进癌细胞生长、浸润、远

■相关报道

Bai等对接受肝移植术的肝细胞癌患者进行跟踪随访,随访的患者包括有肝癌复发者和未复发者。通过LCM结合定量蛋白质组学,筛选出149种蛋白,其中钙蛋白酶小亚基1(Capn4)在肝移植后的复发患者中的表达量较高,他作为一种与多种癌细胞转移扩散相关蛋白有相互作用的蛋白,可作为预测肝细胞癌患者预后情况(复发和存活时间)的一个独立指标。

处转移^[16]。肝癌衍生的TGF- β 1^[17]作为化学诱导剂使内皮细胞表达CD105增高,促使血管生成,通过促进已停止增殖的内皮细胞分化,或促进基质的分化,刺激血管生成。

转移相关基因(metastasis-associated gene, MTA)蛋白^[18,19]是ATP依赖的核小体重建和组蛋白去乙酰化核小体复合物(NuRD)的组成部分,与肝癌的侵袭和转移过程密切相关。表现在细胞间黏附力的下降,黏附分子、细胞骨架蛋白的表达及新生血管、淋巴管的形成等。MTA1调节HIF-1 α 去乙酰化,促发肝癌血管生成。并且MTA1在c-MYC介导的细胞转化中起重要的作用,MTA1和MTA2介导肿瘤抑制基因P53蛋白去乙酰化和失活。MTA3作为上皮间质转变的调节子会引起细胞黏附分子E-cadherin表达。

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)^[20-22]是肿瘤转移复发环节中发现的最重要的蛋白,患者血浆骨桥蛋白浓度与肝癌预后呈负相关。主要表现在促进细胞黏附、迁移,降解细胞外基质,促进肿瘤血管生成。Ets-1和AP-1的协同效应抑制OPN的转录, TIP30的异位表达最终导致癌细胞的侵袭下降^[23]。细胞角蛋白亚类(CK 8/18/19/20)不仅与转移有关,而且与转移潜能的高低有关。用蛋白质组技术^[24,25]比较高低转移潜能肝癌细胞系,发现CK19蛋白与高转移潜能有关,CK19表达高者,门静脉癌栓发生率高,肝癌肝移植术后复发率明显高于CK-19表达阴性。CD24与肿瘤侵袭转移有关,最近研究表明CD24^[26,27]的过表达使肝癌的侵袭能力增高,转移潜能增强、增殖能力增加,与Wnt/ β -catenin信号通路相关,可以作为肝癌患者术后预后不良的一个新标志物(表1)。

1.3 分子伴侣-热休克蛋白家族 用蛋白质组技术发现热休克蛋白27(heat shock protein 27, HSP27)^[28,29]也是人肝癌转移相关的重要蛋白,有转移的肝癌过度表达HSP27。Guo等^[30,31]对其作用机制研究表明,发现PKC β -ERK-HSP27/PKC β -p38MAPK-HSP27通路,揭示HSP27通过IKK β 及I κ B α 成分的相互作用及影响IKK复合物的稳定性,参与NF- κ B途径的激活,抑制肝癌细胞的凋亡,从而参与肝癌细胞侵袭转移。

Yi等^[32]应用双向电泳技术发现肝癌组织中HSPA9基因编码的致死蛋白(mortalin),他是HSP70家族成员,主要通过结合各种因子而发挥作用,如P53、FGF-1、IL-1R1和GRP94等。Mortalin通过与野生型p53共区域化来发挥抑癌

基因的胞质固定和转录失活作用。肝癌高转移细胞株中mortalin表达量也明显增高,早期复发肝癌患者的表达量明显增高,并且与肿瘤的发生、恶化和侵袭转移密切相关。因此认为mortalin可以作为监测肝癌早期复发的一个候选标志物(表1)。

1.4 其他分子 胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白3(insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3, IMP3)的表达与P53突变相关^[33],与 β -catenin突变无关。在肝癌细胞中的运动、侵袭以及迁移到内皮,能促进细胞黏附和树突状伪足形成,表明IMP3与早期预测肝癌复发、肝癌分期有关。X连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor-of-apoptosis protein, XIAP)^[34],是IAP家族中最有效力的caspase抑制物,介导TAB1-TAK1-JNK1级联反应途径,血管内皮受损时可诱导NF- κ B的活化,发挥凋亡抑制作用。在临床90%的肝癌患者中高表达,可能作为靶分子可减少肝癌转移复发。KIAA0101^[35]包含增殖细胞核抗原PCNA结合基序,研究表明可以促进肝癌转移潜能,可以早期预测肝癌复发和预后。ASPM^[36](abnormal spindle-like microcephaly associated)基因定位于中心体,纺锤体极,中间体,过表达多与肝癌病理的晚期有关,也与肝癌侵袭转移潜能有关(表1)。

2 肝癌转移复发预测的多分子联合

缺氧可诱导HIF-1 α 通过Mdm2(murine double minute 22)引起细胞p53表达上调, p53增高后可进一步启动p21Cip1基因转录。同时, HIF-1 α 可诱导HIKK表达增加,提示肝癌细胞在缺氧情况下HIF-1 α 能介导糖酵解增强的其中一个途径是刺激HK II表达增加。研究发现己糖激酶II(type II hexokinase, HK II)表达增加和醛缩酶B(aldolase B, ALDOB)^[37]表达下降对中晚期肝癌早期复发有预测意义。 γ -谷氨酰转移酶II(γ -glutamyltransferase II, GGT II)正常人血清内GGT主要来自肝脏,在转移的肝肿瘤中,唾液酸含量发生改变,GGT的 β 1, 6 GlcNAc支链增多。最近有报道称^[38]GGT/ALT比值升高对肝癌child A肝切除患者的预后相关,在GGT和ALT联合诊断研究显示,确定肝癌复发率和生存率AUC_{GGT/ALT}面积均超过AUC_{AFP}。

Zhu等^[39]研究发现巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factors, M-CSF)和巨噬细胞(M ϕ)在癌旁组织中有高密度表达,

并且M-CSF和M ϕ 联合诊断肝癌患者的复发和死亡效果是最佳的, ROC面积均大于传统依据的UICC TNM分级诊断, 与肝癌发展以及肝切除后的复发生存相关。

组织金属蛋白酶抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)能抑制MMP的活性, MMP上调联合TIMP下调可能具有更好的预示肝癌转移复发的作用^[40]。最近报道表明, CK-10联合CK-19^[41]可作为肝癌切除术后复发的预测分子。OPN除与整合素结合外, 羧基端可以和黏附分子CD44相互作用, 能引起CD44依赖的化学趋化性增高。CD44被认为是一种假定的OPN受体, 存在于肿瘤相关淋巴细胞表面, OPN与CD44^[42]联合能够预测肝癌的转移复发及其预后。上皮型钙黏附蛋白(E-cad)、连接蛋白43(Cx43)的低表达与CD44v6的高表达^[43]可能参与HCC的侵袭, 尤其是CD44v6的表达还与HCC的组织学分级相关。三者联合检测对判断HCC的诊断和预后有一定价值。

有报道称^[44], Op18/stathmin的过表达, P53突变和OPN高表达的联合应用, 更加有助于对肝癌进展, 早期复发和预后的监测, 对肝癌发病机制研究也具有应用前景。增殖细胞核抗原(PCNA)、VEGF单独应用, 肝癌术后生存率均差。VEGF预测术后1、2年复发的特异度为70.6%和77%, PCNA预测1、2年复发的特异度为51.5%和55.7%。联合应用两个指标预测1、2年复发特异度为87.7%和90.2%, 高于单个指标($P<0.001$)^[45]。PCNA高指数标记, P53核内聚集和VEGF高表达均与肝癌患者预后差相关^[46]。四跨膜蛋白CD151和c-Met在肝癌中过表达^[47], HGF/c-Met信号转导与其他信号间的交互作用中扮演重要的角色, CD151可与c-Met形成功能复合物, 与肝癌侵袭密切相关, 两者联合可以作为肝癌切除术后预测分子, 也可能成为抑制HGF/c-Met信号的全新靶点(表1)。

3 结论

要解决肝癌的转移复发, 重点是要有有效的预测和有效的预防。近年来, 肿瘤转移机制的研究进展提示转移可能是肿瘤发生中的早期事件^[48]。除了通过高通量蛋白芯片和蛋白质组学等技术, 获得了一些高复发肝癌的分子标签, 在新的肝癌转移复发标志物的研究方面已经有较大的进展。建立肝癌转移的多分子预测模型, 经大量临床标本进一步验证, 尤其是前瞻性规模化验证

和加速临床应用将是今后的主要的趋势和研究重点, 对具有转移复发倾向的肝癌患者进行有效干预, 对进一步提高肝癌患者的治疗效果、改善预后具有非常重要的临床意义。

4 参考文献

- 1 Mangnall D, Smith K, Bird NC, Majeed AW. Early increases in plasminogen activator activity following partial hepatectomy in humans. *Comp Hepatol* 2004; 3: 11
- 2 Hsu HC, Jeng YM, Mao TL, Chu JS, Lai PL, Peng SY. Beta-catenin mutations are associated with a subset of low-stage hepatocellular carcinoma negative for hepatitis B virus and with favorable prognosis. *Am J Pathol* 2000; 157: 763-770
- 3 Zhi H, Zhan J, Deng QL, Huang ZM. [Postoperative detection of AFP mRNA in the peripheral blood of hepatic cellular carcinoma patients and its correlation with recurrence] *Zhonghua Zhongliu Zazhi* 2007; 29: 112-115
- 4 Morimoto O, Nagano H, Miyamoto A, Fujiwara Y, Kondo M, Yamamoto T, Ota H, Nakamura M, Wada H, Damdinsuren B, Marubashi S, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Sakon M, Monden M. Association between recurrence of hepatocellular carcinoma and alpha-fetoprotein messenger RNA levels in peripheral blood. *Surg Today* 2005; 35: 1033-1041
- 5 Zheng Q, Tang ZY, Xue Q, Shi DR, Song HY, Tang HB. Invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma in relation to urokinase-type plasminogen activator, its receptor and inhibitor. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126: 641-646
- 6 Zheng Q, Tang Z, Wu Z, Shi D, Song H. [Inhibitor of plasminogen activator 1 (PAI-1) in hepatocellular carcinoma] *Zhonghua Waike Zazhi* 1998; 36: 474-476
- 7 Niu Q, Tang Z, Ma Z, Qin L, Bao W, Zhang L. [Relationship between serum matrix metalloproteinase-2 and metastasis and recurrence following radical hepatic resection in hepatocellular carcinoma] *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2001; 9 Suppl: 58-60
- 8 Itoh T, Hayashi Y, Kanamaru T, Morita Y, Suzuki S, Wang W, Zhou L, Rui JA, Yamamoto M, Kuroda Y, Itoh H. Clinical significance of urokinase-type plasminogen activator activity in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 422-430
- 9 Orimo T, Ojima H, Hiraoka N, Saito S, Kosuge T, Kakisaka T, Yokoo H, Nakanishi K, Kamiyama T, Todo S, Hirohashi S, Kondo T. Proteomic profiling reveals the prognostic value of adenomatous polyposis coli-end-binding protein 1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 1851-1863
- 10 Bai DS, Dai Z, Zhou J, Liu YK, Qiu SJ, Tan CJ, Shi YH, Huang C, Wang Z, He YF, Fan J. Capn4 overexpression underlies tumor invasion and metastasis after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 460-470
- 11 Sistayanarain A, Tsuneyama K, Zheng H, Takahashi H, Nomoto K, Cheng C, Murai Y, Tanaka A, Takano Y. Expression of Aurora-B kinase and phosphorylated histone H3 in hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2006; 26: 3585-3593
- 12 Yasen M, Mizushima H, Mogushi K, Obulhasim G, Miyaguchi K, Inoue K, Nakahara I, Ohta T, Aihara A, Tanaka S, Arii S, Tanaka H. Expression of Aurora

■同行评价

本文对肝癌转移复发相关的多种蛋白质分子标志物进行了综述, 对了解这方面的研究现状具有一定参考价值。

- B and alternative variant forms in hepatocellular carcinoma and adjacent tissue. *Cancer Sci* 2009; 100: 472-480
- 13 Kamel L, Nessim I, Abd-el-Hady A, Ghali A, Ismail A. Assessment of the clinical significance of serum vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9 in patients with hepatocellular carcinoma. *J Egypt Soc Parasitol* 2005; 35: 875-890
- 14 侯振江, 王秀文, 张丽华, 周秀艳, 戴殿禄, 闫金辉. 原发性肝癌患者血清leptin, VEGF和AFP表达的意义. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3195-3200
- 15 Wang Z, Zhou J, Fan J, Qiu SJ, Yu Y, Huang XW, Tang ZY. Effect of rapamycin alone and in combination with sorafenib in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5124-5130
- 16 Xu Z, Shen MX, Ma DZ, Wang LY, Zha XL. TGF-beta1-promoted epithelial-to-mesenchymal transformation and cell adhesion contribute to TGF-beta1-enhanced cell migration in SMMC-7721 cells. *Cell Res* 2003; 13: 343-350
- 17 Benetti A, Berenzi A, Gambarotti M, Garrafa E, Gelati M, Dessy E, Portolani N, Piardi T, Giulini SM, Caruso A, Invernici G, Parati EA, Nicosia R, Alessandri G. Transforming growth factor-beta1 and CD105 promote the migration of hepatocellular carcinoma-derived endothelium. *Cancer Res* 2008; 68: 8626-8634
- 18 Toh Y, Nicolson GL. The role of the MTA family and their encoded proteins in human cancers: molecular functions and clinical implications. *Clin Exp Metastasis* 2009; 26: 215-227
- 19 Ryu SH, Chung YH, Lee H, Kim JA, Shin HD, Min HJ, Seo DD, Jang MK, Yu E, Kim KW. Metastatic tumor antigen 1 is closely associated with frequent postoperative recurrence and poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 929-936
- 20 Xie H, Song J, Du R, Liu K, Wang J, Tang H, Bai F, Liang J, Lin T, Liu J, Fan D. Prognostic significance of osteopontin in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 167-172
- 21 Takafuji V, Forgues M, Unsworth E, Goldsmith P, Wang XW. An osteopontin fragment is essential for tumor cell invasion in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2007; 26: 6361-6371
- 22 Zhang H, Ye QH, Ren N, Zhao L, Wang YF, Wu X, Sun HC, Wang L, Zhang BH, Liu YK, Tang ZY, Qin LX. The prognostic significance of preoperative plasma levels of osteopontin in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 709-717
- 23 Zhao J, Lu B, Xu H, Tong X, Wu G, Zhang X, Liang A, Cong W, Dai J, Wang H, Wu M, Guo Y. Thirty-kilodalton Tat-interacting protein suppresses tumor metastasis by inhibition of osteopontin transcription in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 265-275
- 24 Ding SJ, Li Y, Tan YX, Jiang MR, Tian B, Liu YK, Shao XX, Ye SL, Wu JR, Zeng R, Wang HY, Tang ZY, Xia QC. From proteomic analysis to clinical significance: overexpression of cytokeratin 19 correlates with hepatocellular carcinoma metastasis. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3: 73-81
- 25 Durnez A, Verslype C, Nevens F, Fevery J, Aerts R, Pirenne J, Lesaffre E, Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006; 49: 138-151
- 26 Yang XR, Xu Y, Yu B, Zhou J, Li JC, Qiu SJ, Shi YH, Wang XY, Dai Z, Shi GM, Wu B, Wu LM, Yang GH, Zhang BH, Qin WX, Fan J. CD24 is a novel predictor for poor prognosis of hepatocellular carcinoma after surgery. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 5518-5527
- 27 Cai MY, Xu YF, Qiu SJ, Ju MJ, Gao Q, Li YW, Zhang BH, Zhou J, Fan J. Human leukocyte antigen-G protein expression is an unfavorable prognostic predictor of hepatocellular carcinoma following curative resection. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4686-4693
- 28 Feng JT, Liu YK, Song HY, Dai Z, Qin LX, Almofti MR, Fang CY, Lu HJ, Yang PY, Tang ZY. Heat-shock protein 27: a potential biomarker for hepatocellular carcinoma identified by serum proteome analysis. *Proteomics* 2005; 5: 4581-4588
- 29 Song HY, Liu YK, Feng JT, Cui JF, Dai Z, Zhang LJ, Feng JX, Shen HL, Tang ZY. Proteomic analysis on metastasis-associated proteins of human hepatocellular carcinoma tissues. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 92-98
- 30 Guo K, Kang NX, Li Y, Sun L, Gan L, Cui FJ, Gao MD, Liu KY. Regulation of HSP27 on NF-kappaB pathway activation may be involved in metastatic hepatocellular carcinoma cells apoptosis. *BMC Cancer* 2009; 9: 100
- 31 Guo K, Liu Y, Zhou H, Dai Z, Zhang J, Sun R, Chen J, Sun Q, Lu W, Kang X, Chen P. Involvement of protein kinase C beta-extracellular signal-regulating kinase 1/2/p38 mitogen-activated protein kinase-heat shock protein 27 activation in hepatocellular carcinoma cell motility and invasion. *Cancer Sci* 2008; 99: 486-496
- 32 Yi X, Luk JM, Lee NP, Peng J, Leng X, Guan XY, Lau GK, Beretta L, Fan ST. Association of mortalin (HSPA9) with liver cancer metastasis and prediction for early tumor recurrence. *Mol Cell Proteomics* 2008; 7: 315-325
- 33 Jeng YM, Chang CC, Hu FC, Chou HY, Kao HL, Wang TH, Hsu HC. RNA-binding protein insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 expression promotes tumor invasion and predicts early recurrence and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 1118-1127
- 34 Shi YH, Ding WX, Zhou J, He JY, Xu Y, Gambotto AA, Rabinowich H, Fan J, Yin XM. Expression of X-linked inhibitor-of-apoptosis protein in hepatocellular carcinoma promotes metastasis and tumor recurrence. *Hepatology* 2008; 48: 497-507
- 35 Yuan RH, Jeng YM, Pan HW, Hu FC, Lai PL, Lee PH, Hsu HC. Overexpression of KIAA0101 predicts high stage, early tumor recurrence, and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5368-5376
- 36 Lin SY, Pan HW, Liu SH, Jeng YM, Hu FC, Peng SY, Lai PL, Hsu HC. ASPM is a novel marker for vascular invasion, early recurrence, and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4814-4820
- 37 Peng SY, Lai PL, Pan HW, Hsiao LP, Hsu HC. Aberrant expression of the glycolytic enzymes aldolase B and type II hexokinase in hepatocellular carcinoma are predictive markers for advanced

- stage, early recurrence and poor prognosis. *Oncol Rep* 2008; 19: 1045-1053
- 38 Ju MJ, Qiu SJ, Fan J, Zhou J, Gao Q, Cai MY, Li YW, Tang ZY. Preoperative serum gamma-glutamyl transferase to alanine aminotransferase ratio is a convenient prognostic marker for Child-Pugh A hepatocellular carcinoma after operation. *J Gastroenterol* 2009; 44: 635-642
- 39 Zhu XD, Zhang JB, Zhuang PY, Zhu HG, Zhang W, Xiong YQ, Wu WZ, Wang L, Tang ZY, Sun HC. High expression of macrophage colony-stimulating factor in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2707-2716
- 40 Gao ZH, Tretiakova MS, Liu WH, Gong C, Farris PD, Hart J. Association of E-cadherin, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors of metalloproteinases with the progression and metastasis of hepatocellular carcinoma. *Mod Pathol* 2006; 19: 533-540
- 41 Yang XR, Xu Y, Shi GM, Fan J, Zhou J, Ji Y, Sun HC, Qiu SJ, Yu B, Gao Q, He YZ, Qin WZ, Chen RX, Yang GH, Wu B, Lu Q, Wu ZQ, Tang ZY. Cytokeratin 10 and cytokeratin 19: predictive markers for poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 3850-3859
- 42 Yang GH, Fan J, Xu Y, Qiu SJ, Yang XR, Shi GM, Wu B, Dai Z, Liu YK, Tang ZY, Zhou J. Osteopontin combined with CD44, a novel prognostic biomarker for patients with hepatocellular carcinoma undergoing curative resection. *Oncologist* 2008; 13: 1155-1165
- 43 张宝燕, 戴晓汶, 陈清勇, 方丽, 钱斌, 孙国英, 崔海宏. 上皮型钙黏附蛋白、CD44v6及连接蛋白43在肝细胞癌中的表达及意义. *中华病理学杂志* 2006; 35: 616-619
- 44 Yuan RH, Jeng YM, Chen HL, Lai PL, Pan HW, Hsieh FJ, Lin CY, Lee PH, Hsu HC. Stathmin overexpression cooperates with p53 mutation and osteopontin overexpression, and is associated with tumour progression, early recurrence, and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *J Pathol* 2006; 209: 549-558
- 45 王洪海, 任宁, 张辉, 叶青海, 孙惠川, 王鲁, 谭云山, 钦伦秀. 联合检测VEGF、PD-ECGF和PCNA表达预测肝细胞癌术后复发及预后. *中国临床医学* 2005; 12: 448-451
- 46 Stroescu C, Dragnea A, Ivanov B, Pechianu C, Herlea V, Sgarbura O, Popescu A, Popescu I. Expression of p53, Bcl-2, VEGF, Ki67 and PCNA and prognostic significance in hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 411-417
- 47 Ke AW, Shi GM, Zhou J, Wu FZ, Ding ZB, Hu MY, Xu Y, Song ZJ, Wang ZJ, Wu JC, Bai DS, Li JC, Liu KD, Fan J. Role of overexpression of CD151 and/or c-Met in predicting prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 491-503
- 48 Podsypanina K, Du YC, Jechlinger M, Beverly LJ, Hambardzumyan D, Varmus H. Seeding and propagation of untransformed mouse mammary cells in the lung. *Science* 2008; 321: 1841-1844

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)发布 《世界华人消化杂志》2008年影响因子 0.547

本刊讯 中国科学技术信息研究所发布2008年《世界华人消化杂志》的总被引频次为2 480, 位居1 868种中国科技论文统计源期刊的第100位, 41种内科学类期刊的第6位. 2008年《世界华人消化杂志》的影响因子为0.547, 41种内科学类期刊的第17位. 大家最为关注的是《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)中新增一个综合评价指标, 即综合评价总分, 该指标根据科学计量学原理, 系统性地综合考虑被评价期刊的各影响力指标(总被引频次、影响因子、他引率、基金论文比、引文率等)在其所在学科中的相对位置, 并按照一定的权重系数将这些指标进行综合集成, 对期刊进行综合评价. 《世界华人消化杂志》总分为49.5, 在41种内科学类期刊中排名第8位, 在1 868种中国科技期刊排名第341位. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)