

甲胎蛋白的生物学功能

李朝英, 李 刚

■背景资料

AFP作为一个肿瘤相关的胎儿蛋白, 长期以来被作为检测胎儿缺陷或肿瘤发生的一个血清标志物。在成人的肝细胞癌中70%-85%都有AFP非正常表达。有些学者把AFP作为癌症不良预后的独立预报器。同时血清AFP水平的升高与肝细胞癌的恶性特征密切相关。

李朝英, 李刚, 北京大学医学部生物化学与分子生物学系 北京市 100191

李刚, 教授, 主要从事甲胎蛋白生物学功能方面的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81072710

北京市自然科学基金资助项目, No. 7101006

通讯作者: 李刚, 教授, 100191, 北京市海淀区学院路38号, 北京大学医学部生物化学与分子生物学系, ligang55@bjmu.edu.cn
电话: 010-82802891

收稿日期: 2010-12-21 修回日期: 2011-04-25

接受日期: 2011-05-05 在线出版日期: 2011-05-18

Biological functions of alpha-fetoprotein

Chao-Ying Li, Gang Li

Chao-Ying Li, Gang Li, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81072710; and the Beijing Natural Science Foundation, No. 7101006

Correspondence to: Professor Gang Li, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Peking University Health Science Center, 38 Xueyuan Road, Haidian District, Beijing 100191, China. ligang55@bjmu.edu.cn

Received: 2010-12-21 Revised: 2011-04-25

Accepted: 2011-05-05 Published online: 2011-05-18

Abstract

Alpha-fetoprotein (AFP) is a well-known biomarker for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Extracellular AFP can act as a carrier to transport a variety of ligands or as a growth regulator to control the growth of tumor cells, while intracellular AFP can bind to and interact with transcription factors or some key proteins and function as a signal molecule to regulate cell proliferation or apoptosis. This paper provides novel insights into the mechanisms underlying the role of AFP in carcinogenesis and tumor chemotherapy.

Key Words: Alpha-fetoprotein; Liver cancer; Signal molecule; Biological function

Li CY, Li G. Biological functions of alpha-fetoprotein. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(14): 1436-1440

摘要

甲胎蛋白(AFP)不仅是肝细胞癌诊断的重要

标志物, 还在肝癌细胞的生长、增殖及凋亡等过程中发挥着重要的生物学作用。除了胞外的配体结合和运输功能, 以及作为生长调控因子刺激肿瘤细胞生长外, 细胞内的AFP还可以通过和转录因子或一些关键蛋白之间发生相互作用而作为信号分子参与对下游基因的转录调控或对信号通路产生影响。这些为我们研究AFP在肿瘤的癌变及化疗中的影响机制提供了新的思路。

关键词: 甲胎蛋白; 肝细胞癌; 信号分子; 生物学功能

李朝英, 李刚. 甲胎蛋白的生物学功能. 世界华人消化杂志 2011; 19(14): 1436-1440

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/1436.asp>

0 引言

甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是一个胚胎特异的血清 α -球蛋白, 是哺乳动物早期胚胎血清中一个重要的组份^[1]。正常情况下, AFP由胎儿肝脏或卵黄囊产生^[2]。胎儿出生后, 血清中的AFP含量很快下降^[3]。在成年人体内, AFP几乎检测不到或极其微量。目前, AFP的分子结构已经比较明确: 他是1个糖蛋白, 含有1个由寡聚糖组成的糖基, 总分子量约为69 000 Da^[1]。其中蛋白部分为590个氨基酸组成的多肽链, 在N末端有19个氨基酸是信号肽序列, 计算机模拟推测AFP的分子有3个功能结构域, 其中第3个结构域是重点研究对象^[1]。AFP作为一个肿瘤相关的胎儿蛋白, 长期以来被作为检测胎儿缺陷或肿瘤发生的一个血清标志物^[4-7]。在成人的肝细胞癌中大约70%-85%都有AFP非正常表达^[8,9]。有些学者把AFP作为癌症不良预后的独立预报器^[10-12]。同时血清AFP水平的升高与肝细胞癌的恶性特征密切相关, 例如: 更大的肿瘤块、更多未分化的组织分型、大量的弥散型、入口静脉血栓症等^[13-18]。而且, 已经报道的其他AFP阳性的癌症也表现出了更强的侵袭特性。然而, 对于高表达AFP的患者的不良预后的机制目前还不清楚^[15]。体外研究表明, AFP可能通过AFP受体参与到多种细胞进程中, 如细胞分化、生长、凋亡、细胞因子的

■同行评议者

周南进, 研究员, 江西省医学科学研究所

产生、免疫抑制及肿瘤发生等^[19,20]。实际上, 手术后AFP高表达组患者平均比AFP低表达组存活期短得多。大多数抗肿瘤药物是通过诱导肿瘤细胞凋亡而发挥作用的, 但是这些抗癌制剂对肝细胞癌却几乎没什么疗效^[21]。研究发现高表达AFP的病例具有明显的低凋亡诱导指数, 而由肝癌细胞分泌的AFP在保护癌细胞逃避免疫系统方面的作用已经被证实。大约20%的肝癌患者AFP表达正常, 这些患者比AFP高表达组的预后要好些。可能与这些患者体内没有AFP发挥潜在的生物学活性有关^[21]。AFP的生物学功能是AFP研究中最错综复杂的领域。由于他与肝癌的发生和高死亡率密切相关, 其生理及病理学作用近年来引起广泛的关注^[9,22-25]。最早报道人类AFP在妊娠和癌症中的生物学活性是在20世纪80年代中后期。随着20世纪90年代AFP在胎儿和肿瘤生长中的生理学作用得到进一步的证实, 使得AFP在人类疾病治疗中发挥作用有了可能性^[26]。在过去的10年中, 对AFP功能的研究已经取得了引人注目的进展。

1 AFP的生物学功能

1.1 配体结合及运输功能 AFP属于类白蛋白家族成员, 与白蛋白相似。长期以来, 他的结合及运输配体被作为胎儿发育期间一个主要功能。在与其生物活性相关的多篇文献中都报道了人类的AFP可以结合和运输许多配体, 比如胆红素、脂肪酸、类视黄醇、类固醇、重金属、染料、黄酮类、植物雌激素、二氧(杂)芑及各种药物^[27-29]。自20世纪90年代中期以来, 有越来越多的关于利用人类的AFP作为载体来运输抗癌药物的报道, 显示人的AFP已可以通过受体介导的胞吞作用选择性地进入肿瘤细胞^[30,31]。已有文献报道人的AFP可以和多种抗癌药物成功结合, 如: 阿霉素、柔红霉素、顺铂和甲氨蝶呤等^[32]。体外实验证明, 结合了AFP的抗癌药物对于体外培养的人源肿瘤细胞在细胞毒性上表现出高度的选择性^[33]。

1.2 细胞外AFP作为生长调控因子的作用 近10年来, 对细胞外AFP的生物学功能的研究取得了一定的进展。由于分泌到循环系统的AFP能促进细胞生长, 因此被定义为个体发育和肿瘤进展生长调控因子^[22,26]。AFP可以促进肿瘤和正常细胞的增殖, 其活性具有多效性, 包括影响细胞分化, 生长调控和肿瘤发生进程等^[25,34]。哺乳动物的AFP可以促进一系列细胞(体外)或动物模型

(体内)的生长。作为自分泌因子, 在一定的浓度和环境条件下, AFP可以促进多种肿瘤细胞的增殖。体外数据表明, AFP能够刺激或抑制细胞的生长活性, 这依赖于外源性AFP的相对浓度或内源性细胞因子、激素或培养液中的细胞因子等因素^[29]。有文献指出, AFP调控肝癌细胞的发展及生长是通过逃避了来自Fas/FasL通路的免疫监视^[35]。AFP还通过终止caspase-3级联反应来促进细胞生长, 该级联反应是肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体诱导凋亡的主要通路^[36]。临床研究证实, AFP水平的高低与肝细胞癌的进展存在潜在的关联, 他可以为肝细胞癌患者的治疗效果起到监测作用^[37-39]。

1.3 细胞内AFP作为信号分子发挥作用 近几年来, 对于分布在肝癌细胞质内的AFP的生物学功能的研究, 也取得了很大的进展。有文献报道, 细胞内AFP可能通过结合关键蛋白质从而作为一个信号分子参与细胞的生长或凋亡信号通路。这些发现主要依赖于对AFP分子结构的分析: 即人类的AFP的第3个结构域中含有一个异二聚体化的基序, 该基序是一个亮氨酸拉链样的结构, 主要位于第3个结构域的C末端。该二聚体化区域根据预测具有类固醇/甲状腺受体超家族成员最后100个氨基酸的分子特性^[40], 即有多个连续或非连续的7-8个疏水性氨基酸组成的重复序列, 这与甲状腺/视黄醇超家族成员的氨基酸延伸序列非常相似。其中AFP与维甲酸受体RAR的保守序列的匹配程度达到了50%-60%。他可能和一些转录因子(如维甲酸受体RAR)、生长因子及一些其他的蛋白质之间发生相互作用^[41]。越来越多的实验证明了这一假设。目前的数据显示, 胞质内AFP能够通过干扰RA-RAR信号通路和caspase-3的级联反应来阻碍细胞凋亡的进程, 这些数据进一步证实了AFP作为胞内信号分子所发挥的重要作用^[42,43]。

以RAR为例, 胞质中的AFP能够与RAR形成复合物, 从而阻断RA-RAR这一信号通路, 导致受RAR调控的下游基因的表达及其生物学效应可能都会潜在的受到AFP的影响。正常的成人体内是检测不到AFP的, 那么在肝细胞癌或肝脏再生时, 他的升高, 可能会阻碍细胞凋亡信号并促进细胞的生长。上述效应, 通过在AFP阳性细胞内的AFP基因沉默和在AFP阴性细胞内AFP基因过表达而进一步得到证实。这些结果揭示了细胞内AFP在肿瘤细胞生长及耐药性方面的作用。在这些研究中, 全反式维甲酸在治疗甲胎蛋

■研究前沿

AFP的生物学功能是最错综复杂的领域。由于他与肝癌的发生和高死亡率密切相关, 其生理及病理学作用近年来引起广泛的关注。

■相关报道

Meng等用AFP基因的某些碱基片段作为表位目的基因,发现这些表位蛋白质具有抑制T淋巴细胞免疫应答的生物学作用,这说明AFP的某些结构域具有抑制T淋巴细胞的免疫学特性。

白阳性肝癌时的临床耐药机制,至少部分可以归因于细胞内较高的AFP水平。因此,若全反式维甲酸对肝癌化疗同AFP基因沉默相结合来进行,可能会提高这些药物的药效。AFP作为转录相关的调控因子,能够影响核受体和转录因子超家族成员同源或异源间的相互作用,这样AFP不需要直接作为核内的与DNA结合的转录抑制因子,而是通过影响这些胞质内转录因子的活性和定位从而影响基因的表达^[43,44]。

研究表明,胞质内的AFP与PTEN分子有共定位现象,两者存在蛋白质之间的相互作用,并因此干扰了PI3K/AKT通路。PTEN可以通过调控细胞增殖、迁移、侵袭和血管生成等来发挥肿瘤抑制子功能。作为基因的守护者,PTEN可以通过多种途径维护基因的稳定性。目前已证明PTEN的突变或缺失会导致AKT的激活和肿瘤的发生。而AKT的不正常激活对癌症的转移中发挥着关键作用。因此,AFP可以通过参与PTEN相关的信号通路来调控肝癌的进展。在高表达AFP的胎肝中,AFP通过与PTEN的结合来影响PI3K/AKT通路,或许可以部分揭示AFP在胎肝发育和分化中所发挥的作用。另一方面,PTEN基因本身也可能直接受RAR的调控,干扰RAR的信号通路可以导致PTEN蛋白表达的下调,总之,AFP对PTEN信号通路的影响可以通过直接或间接两条途径^[45]。

最近,我们报道了胞质内的AFP可以和caspase-3形成复合物,从而阻断了来自caspase-8信号的传输^[43]。这些结果表明胞质内的AFP可以发挥共抑制因子的作用来调控生长或凋亡的信号网络。上述这些可以使我们重新评估胞质内AFP的生物学意义和重要性。

1.4 AFP分子中小肽段的作用 在过去10年中,人类全长的AFP分子作为治疗试剂,在临床上用来治疗自身免疫性疾病已经成为现实。全长的AFP分子已被报道可以促进肿瘤细胞的增殖、细胞周期的进程及血管再生等,还可以抑制肿瘤的凋亡^[21]。近年来,AFP分子的小肽段的生物学作用也成为研究的热点^[46-48]。来自全长AFP的肽片段在蛋白分子内构成了一个“模块盒”状,并展示了一系列的生物学活性。目前已知全长的AFP分子内部有多个“肽盒”结构,他们展示了和“母体”分子不同的生物学特性。与全长的AFP分子相比,小AFP肽段在治疗中靶位点更为专一,因其比全长AFP治疗减少了不良反应,可以作为更专一更安全的治疗替代品^[26]。

1.5 AFP抑制免疫功能和诱导淋巴细胞凋亡 AFP的免疫抑制功能是在研究胎儿发育过程时发现的。在胎儿时期,有大量的AFP表达,因而人们认为AFP可能是胎儿抗母体免疫排斥的物质。研究发现,AFP能够抑制T淋巴细胞介导的细胞毒性,并能诱导抑制性T淋巴细胞,而这可能是AFP抑制母体免疫排斥胎儿的主要原因^[49,50]。更多的研究发现,AFP分子的确具有抑制免疫的功能^[51]。但是,对于AFP在肝癌发生过程中的免疫调节作用,我们却知之甚少。Meng等^[51]用AFP基因的某些碱基片段作为表位目的基因,发现这些表位蛋白质具有抑制T淋巴细胞免疫应答的生物学作用,这说明AFP的某些结构域具有抑制T淋巴细胞的免疫学特性。体内研究发现,AFP能抑制肝癌患者T淋巴细胞免疫应答和诱导T淋巴细胞凋亡^[52]。所以,Mizejewski和Gillespie等总结多年来人们对AFP功能的研究结果,提出AFP是一种免疫抑制蛋白质^[53,54]。

2 结论

AFP是诊断原发性肝癌和卵黄囊肿瘤的重要标志物之一^[55,56]。同时,AFP还在肝细胞癌中是一个关键的分子,参与到了细胞增殖、血管生成和凋亡等进程。这表明在肝细胞癌患者的癌症进程中,AFP可作为一个潜在调控因子,同时也可以作为治疗的靶目标。目前已经开始着手研究细胞内AFP的生物学作用,有文献倾向于把肿瘤生长与胞内AFP的生物学作用联系起来。细胞内的AFP能够结合不同的配体,包括脂肪酸、雌激素、甲状腺激素和维甲酸等,还可以和PTEN、caspase-3等这些关键蛋白分子发生相互作用,这些信号网络对胎儿肝脏或肿瘤的生长都发挥了很重要的作用。当然,我们还需要更多的实验数据来进一步证明胞内AFP的生物学效应和其内在机制。

3 参考文献

- 1 Abelev GI, Lazarevich NL. Alpha-fetoprotein (AFP): solved and unsolved problems. *MJM* 1996; 2: 127-134
- 2 Meehan RR, Barlow DP, Hill RE, Hogan BL, Hastie ND. Pattern of serum protein gene expression in mouse visceral yolk sac and foetal liver. *EMBO J* 1984; 3: 1881-1885
- 3 Tilghman SM, Belayew A. Transcriptional control of the murine albumin/alpha-fetoprotein locus during development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79: 5254-5257
- 4 Jeng LB, Lee WC, Wang CC, Chen MF, Hsieh TT. Hepatocellular carcinoma in a pregnant woman detected by routine screening of maternal alpha-

- fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 219-220
- 5 Schefer H, Mattmann S, Joss RA. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein. Case report and review of the literature. *Ann Oncol* 1998; 9: 667-672
- 6 Horbelt D, Delmore J, Meisel R, Cho S, Roberts D, Logan D. Mixed germ cell malignancy of the ovary concurrent with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 662-664
- 7 De Mees C, Bakker J, Szpirer J, Szpirer C. Alpha-fetoprotein: from a diagnostic biomarker to a key role in female fertility. *Biomark Insights* 2007; 1: 82-85
- 8 Butterfield LH, Ribas A, Disette VB, Lee Y, Yang JQ, De la Rocha P, Duran SD, Hernandez J, Seja E, Potter DM, McBride WH, Finn R, Glaspy JA, Economou JS. A phase I/II trial testing immunization of hepatocellular carcinoma patients with dendritic cells pulsed with four alpha-fetoprotein peptides. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 2817-2825
- 9 Mizejewski GJ. Biological role of alpha-fetoprotein in cancer: prospects for anticancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2: 709-735
- 10 Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-524
- 11 Okuda K, Tanaka M, Kanazawa N, Nagashima J, Satomura S, Kinoshita H, Eriguchi N, Aoyagi S, Kojiro M. Evaluation of curability and prediction of prognosis after surgical treatment for hepatocellular carcinoma by lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein. *Int J Oncol* 1999; 14: 265-271
- 12 Schmidt LE, Dalhoff K. Alpha-fetoprotein is a predictor of outcome in acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2005; 41: 26-31
- 13 Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, Lertmaharit S, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 302-308
- 14 Amemiya H, Kono K, Mori Y, Takahashi A, Ichihara F, Iizuka H, Sekikawa T, Matsumoto Y. High frequency of c-Met expression in gastric cancers producing alpha-fetoprotein. *Oncology* 2000; 59: 145-151
- 15 Koide N, Nishio A, Igarashi J, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. Alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: histochemical analysis of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1658-1663
- 16 Yamashita F, Tanaka M, Satomura S, Tanikawa K. Prognostic significance of Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology* 1996; 111: 996-1001
- 17 Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. Analysis of 606 patients. *Cancer* 1989; 64: 1700-1707
- 18 Brumm C, Schulze C, Charels K, Morohoshi T, Klöppel G. The significance of alpha-fetoprotein and other tumour markers in differential immunocytochemistry of primary liver tumours. *Histopathology* 1989; 14: 503-513
- 19 Wang XW, Xie H. Alpha-fetoprotein enhances the proliferation of human hepatoma cells in vitro. *Life Sci* 1999; 64: 17-23
- 20 Laderoute MP, Pilarski LM. The inhibition of apoptosis by alpha-fetoprotein (AFP) and the role of AFP receptors in anti-cellular senescence. *Anticancer Res* 1994; 14: 2429-2438
- 21 Mitsuhashi N, Kobayashi S, Doki T, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Nozawa S, Furukawa K, Takeuchi D, Suda K, Miura S, Miyazaki M. Clinical significance of alpha-fetoprotein: involvement in proliferation, angiogenesis, and apoptosis of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e189-e197
- 22 Mizejewski GJ, MacColl R. Alpha-fetoprotein growth inhibitory peptides: potential leads for cancer therapeutics. *Mol Cancer Ther* 2003; 2: 1243-1255
- 23 Mizejewski GJ, Butterstein G. Survey of functional activities of alpha-fetoprotein derived growth inhibitory peptides: review and prospects. *Curr Protein Pept Sci* 2006; 7: 73-100
- 24 Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein (AFP)-derived peptides as epitopes for hepatoma immunotherapy: a commentary. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 159-170
- 25 Muehleman M, Miller KD, Dauphinee M, Mizejewski GJ. Review of Growth Inhibitory Peptide as a biotherapeutic agent for tumor growth, adhesion, and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2005; 24: 441-467
- 26 Mizejewski GJ. Therapeutic use of human alpha-fetoprotein in clinical patients: is a cancer risk involved? *Int J Cancer* 2011; 128: 239-242
- 27 Terentiev AA, Moldogazieva NT. Structural and functional mapping of alpha-fetoprotein. *Biochemistry (Mosc)* 2006; 71: 120-132
- 28 Deutsch HF. Chemistry and biology of alpha-fetoprotein. *Adv Cancer Res* 1991; 56: 253-312
- 29 Mizejewski GJ. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes, and conformational variants. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001; 226: 377-408
- 30 Torres JM, Anel A, Uriel J. Alpha-fetoprotein-mediated uptake of fatty acids by human T lymphocytes. *J Cell Physiol* 1992; 150: 456-462
- 31 Severin SE, Moskaleva EYu II, Posypanova GA, Belousova YuV VK, Luzhkov YuM R, Andreani J, Severin ES. Alpha-fetoprotein-mediated targeting of anti-cancer drugs to tumor cells in vitro. *Biochem Mol Biol Int* 1995; 37: 385-392
- 32 Moskaleva EYu GA, Shmyrev II, Rodina AV, Muizhnek EL, Severin ES, Katukov VYu YM, Severin SE. Alpha-fetoprotein-mediated targeting--a new strategy to overcome multidrug resistance of tumour cells in vitro. *Cell Biol Int* 1997; 21: 793-799
- 33 Severin SE, Posypanova GA, Katukov VU, Shmyrev II, Luzhkov YuM GK, Zhukova OS, Vorozhtsov GN, Kaliya OL, Lukyanets EA, Severin ES. Antitumor activity of conjugates of the oncofetal protein alpha-fetoprotein and phthalocyanines in vitro. *Biochem Mol Biol Int* 1997; 43: 873-881
- 34 Vakharia D, Mizejewski GJ. Human alpha-fetoprotein peptides bind estrogen receptor and estradiol, and suppress breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 41-52
- 35 Li M, Liu X, Zhou S, Li P, Li G. Effects of alpha fetoprotein on escape of Bel 7402 cells from attack of lymphocytes. *BMC Cancer* 2005; 5: 96
- 36 Li M, Zhou S, Liu X, Li P, McNutt MA, Li G. alpha-Fetoprotein shields hepatocellular carcinoma cells from apoptosis induced by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Cancer Lett* 2007; 249: 227-234
- 37 Tong MJ, Hsien C, Song JJ, Kao JH, Sun HE, Hsu L,

同行评价

本文内容丰富, 具有较好的学术价值, 对提高临床医师的知识结构具有一定的理论价值。

- Han SH, Durazo FA, Saab S, Blatt LM. Factors associated with progression to hepatocellular carcinoma and to death from liver complications in patients with HBsAg-positive cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1337-1346
- 38 Chan SL, Mo FK, Johnson PJ, Hui EP, Ma BB, Ho WM, Lam KC, Chan AT, Mok TS, Yeo W. New utility of an old marker: serial alpha-fetoprotein measurement in predicting radiologic response and survival of patients with hepatocellular carcinoma undergoing systemic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 446-452
- 39 Park UJ, Kim YH, Kang KJ, Lim TJ. [Risk factors for early recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma]. *Korean J Hepatol* 2008; 14: 371-380
- 40 Katz D, Berrodin TJ, Lazar MA. The unique C-termini of the thyroid hormone receptor variant, c-erbA alpha 2, and thyroid hormone receptor alpha 1 mediate different DNA-binding and heterodimerization properties. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 805-814
- 41 Dauphinée MJ, Mizejewski GJ. Human alpha-fetoprotein contains potential heterodimerization motifs capable of interaction with nuclear receptors and transcription/growth factors. *Med Hypotheses* 2002; 58: 453-461
- 42 Li M, Li H, Li C, Guo L, Liu H, Zhou S, Liu X, Chen Z, Shi S, Wei J, McNutt MA, Li G. Cytoplasmic alpha-fetoprotein functions as a co-repressor in RA-RAR signaling to promote the growth of human hepatoma Bel 7402 cells. *Cancer Lett* 2009; 285: 190-199
- 43 Li M, Li H, Li C, Zhou S, Guo L, Liu H, Jiang W, Liu X, Li P, McNutt MA, Li G. Alpha fetoprotein is a novel protein-binding partner for caspase-3 and blocks the apoptotic signaling pathway in human hepatoma cells. *Int J Cancer* 2009; 124: 2845-2854
- 44 Li C, Wang S, Jiang W, Li H, Liu Z, Zhang C, McNutt MA, Li G. Impact of intracellular alpha fetoprotein on RAR-mediated expression of GADD153 in human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 2011 [Epub ahead of print]
- 45 Li M, Li H, Li C, Wang S, Jiang W, Liu Z, Zhou S, Liu X, McNutt MA, Li G. Alpha-fetoprotein: a new member of intracellular signal molecules in regulation of the PI3K/AKT signaling in human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 2011; 128: 524-532
- 46 Mizejewski GJ, Muehleman M, Dauphinee M. Update of alpha fetoprotein growth-inhibitory peptides as biotherapeutic agents for tumor growth and metastasis. *Chemotherapy* 2006; 52: 83-90
- 47 Mizejewski GJ. The alpha-fetoprotein-derived growth inhibitory peptide 8-mer fragment: review of a novel anticancer agent. *Cancer Biother Radiopharm* 2007; 22: 73-98
- 48 Torres CG, Pino AM, Sierralta WD. A cyclized peptide derived from alpha fetoprotein inhibits the proliferation of ER-positive canine mammary cancer cells. *Oncol Rep* 2009; 21: 1397-1404
- 49 Murgita RA, Goidl EA, Kontianen S, Wigzell H. alpha-Fetoprotein induces suppressor T cells in vitro. *Nature* 1977; 267: 257-259
- 50 Peck AB, Murgita RA, Wigzell H. Cellular and genetic restrictions in the immunoregulatory activity of alpha-fetoprotein. III. Role of the MLC-stimulating cell population in alpha-fetoprotein-induced suppression of T cell-mediated cytotoxicity. *J Immunol* 1982; 128: 1134-1140
- 51 Meng WS, Butterfield LH, Ribas A, Heller JB, Dissette VB, Glaspy JA, McBride WH, Economou JS. Fine specificity analysis of an HLA-A2.1-restricted immunodominant T cell epitope derived from human alpha-fetoprotein. *Mol Immunol* 2000; 37: 943-950
- 52 Ritter M, Ali MY, Grimm CF, Weth R, Mohr L, Bocher WO, Endrulat K, Wedemeyer H, Blum HE, Geissler M. Immunoregulation of dendritic and T cells by alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41: 999-1007
- 53 Semeniuk DJ, Boismenu R, Tam J, Weissenhofer W, Murgita RA. Evidence that immunosuppression is an intrinsic property of the alpha-fetoprotein molecule. *Adv Exp Med Biol* 1995; 383: 255-269
- 54 Tomasi TB. Structure and function of alpha-fetoprotein. *Annu Rev Med* 1977; 28: 453-465
- 55 Okuda K, Kotoda K, Obata H, Hayashi N, Hisamitsu T. Clinical observations during a relatively early stage of hepatocellular carcinoma, with special reference to serum alpha-fetoprotein levels. *Gastroenterology* 1975; 69: 226-234
- 56 Wang XW, Xu B. Stimulation of tumor-cell growth by alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 1998; 75: 596-599

编辑 李军亮 电编 何基才