

# 肝癌发生机制的探索以及分子靶向治疗的契机与挑战

王 阁, 张志敏

王阁, 张志敏, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心 重庆市 400042

王阁, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事肝癌发生分子机制以及肿瘤放射治疗的基础和临床研究。

国家自然科学基金面上基金资助项目, No. 81272498

作者贡献分布: 王阁负责文章整体设计与撰写; 张志敏负责相关资料的收集和整理。

通讯作者: 王阁, 教授, 主任医师, 400042, 重庆市渝中区大坪长江支路10号, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心。

wangge70@hotmail.com

电话: 023-68757161

收稿日期: 2013-04-19 修回日期: 2013-05-26

接受日期: 2013-06-05 在线出版日期: 2013-07-08

## Molecular mechanisms underlying the development of hepatocellular carcinoma and molecular targeted therapy

Ge Wang, Zhi-Min Zhang

Ge Wang, Zhi-Min Zhang, Cancer Center, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China, No. 81272498

Correspondence to: Ge Wang, Professor, Chief Physician, Cancer Center, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, 10 Daping Changjiang Zhilu, Yuzhong District, Chongqing 400042, China. wangge70@hotmail.com

Received: 2013-04-19 Revised: 2013-05-26

Accepted: 2013-06-05 Published online: 2013-07-08

## Abstract

Hepatocellular carcinoma is one of the most common malignant tumors worldwide and remains one of leading causes of death from cancer in China. Hepatocarcinogenesis is a complex process associated with many environmental risk factors, including cellular and molecular signaling pathways, oncogenes and tumor suppressor genes, and the differentiation of cancer stem cells. Molecular targeted therapy is a new approach to the treatment of liver cancer. The main mechanism of therapy is a type of medication that blocks the growth of cancer cells by interfering with specific targeted molecules needed for carcinogenesis and tumor growth, which can enhance the specificity and selectivity of the treatment. In this review, we discuss recent advances in the understanding

of molecular mechanisms underlying the development of HCC and in the development of novel cancer therapeutics.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma; Molecular targeted therapy; Development

Wang G, Zhang ZM. Molecular mechanisms underlying the development of hepatocellular carcinoma and molecular targeted therapy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(19): 1791-1796 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1791.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1791>

## 摘要

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重危害我国人民健康的恶性肿瘤。他的发生机制是极其复杂的生物学过程, 涉及了外环境致癌和内环境遗传等诸多因素作用, 包括细胞分子信号传导通路的激活、原癌基因与抑癌基因博弈以及肿瘤干细胞分化等。分子靶向治疗是肝癌治疗中的新尝试, 主要是针对肝癌发生微环境中特殊的分子异常发展出来的干预药物, 作用于肝癌发生中起关键作用的靶分子及其调控的信号转导通路, 增强抗癌治疗的特异性和选择性, 为未来肝癌治疗开辟了新局面。本文整理了目前HCC发生的相关分子机制及其分子靶向治疗研究进展, 并探讨该领域存在的相关问题。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 肝细胞肝癌; 分子靶向治疗; 进展

**核心提示:** 肝癌发生发展的分子机制复杂, 涉及了多种信号转导通路和关键分子的调控作用, 目前针对肿瘤的分子靶向药物众多, 但是缺乏特异性的肝癌分子靶向药物。本文总结了临床上可能有益于肝癌治疗的分子靶向药物, 并以此为平台期待未来诞生出更具特异性和有效性的肝癌新分子靶向药物。

王阁, 张志敏. 肝癌发生机制的探索以及分子靶向治疗的契机与挑战. *世界华人消化杂志* 2013; 21(19): 1791-1796 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1791.asp>

## ■背景资料

本文归纳总结肝癌发生的分子机制及肝癌分子靶向治疗应用的最新进展, 意在解读目前肝癌治疗的现状和瓶颈问题, 为未来肝癌的分子靶向治疗提供可能的发展方向。

## ■同行评议者

赵春玲, 副教授, 潍坊医学院细胞生物学教研室

## ■相关报道

肝癌分子靶向药物的临床试验结果很值得期待,特别是Brivanib作为肝癌进展后的二线治疗方案的相关研究进展,其为未来肝癌分子的靶向治疗提供临床参考数据。

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1791.asp> DOI:  
<http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i19.1791>

## 0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重危害人类健康的全球性肿瘤,我国是受肝癌威胁最大的国家之一,约占全球肝癌死亡率的50%。目前外科手术仍是提高肝癌生存率的有效手段,而手术切除率低,复发率和转移率高也是影响肝癌临床疗效的主要问题<sup>[1,2]</sup>。分子靶向治疗是肝癌治疗的新方向,其基础是HCC致癌机制的进展,是源于肝癌发展的分子生物学过程而设计和完善的新型药物治疗方法。而探讨肝癌发生机制并明确重要的靶分子是应用分子靶向药物治疗肝癌的理论基础。因此,本文重点论述了肝癌发生机制,并探讨分子靶向药物在HCC未来发展的潜力和面临的挑战。

## 1 肝癌发生的分子机制-寥若晨星

近几年,肿瘤发生机制的研究进展迅速,有许多新的理论和机制被提出和证明。然而肝癌的发生机制研究进展相对缓慢,真正的转化研究更少,可以毫不夸张的说肝癌的分子机制仍然是目前肿瘤研究的一个难点,这与肝脏的特殊功能有着密切的联系。

**1.1 原癌基因与抑癌基因的博弈** 肿瘤发生的一个重要机制就是原癌基因和抑癌基因的博弈,包括癌基因的激活和抑癌基因的失活。原癌基因对细胞的分化发挥正调控作用,可以引起细胞进入增殖周期,阻止其分化和凋亡,一般在正常细胞中不表达或低水平表达。当其受到外界致癌因素,包括电离辐射、损伤、化学诱导等刺激后能发生突变活化为癌基因,促进细胞恶性转化,在肝癌中最常见的原癌基因包括*N-ras*基因和*HBV<sub>x</sub>*基因等<sup>[3,4]</sup>。抑癌基因也称为抗癌基因,是肿瘤易感基因或隐性基因,存在于正常细胞中,参与制约癌基因共同调控细胞生长和分化,其主要通过抑制细胞进入周期增殖,诱导终末细胞分化和细胞凋亡,维持基因稳定,具有抑制肿瘤生长的功能,肝癌中最常见的抑癌基因包括:*p53*、*Rb*基因、*p21*和*PTEN*等<sup>[5-8]</sup>。

恶性肿瘤的生成是一个涉及多种原癌基因活化和抑癌基因失活的多步骤累积变化的过程,值得一提的是除了原癌基因与抑癌基因的博弈外,目前还发现了一些“可能”的抑癌基因参与了调控,这些基因具有抑癌基因功能,但是还

没有完全被证实为抑癌基因。他们在肿瘤发生发展中也扮演重要角色,例如:抗增殖基因家族成员B细胞迁移基因2(B-cell translocation gene-2, *BTG2*), *BTG2*基因定位于人体染色体1q32位点,编码蛋白158个氨基酸(分子量约17 kDa),其5'肋腹面(-74到-122)区域还含有野生型*p53*基因的反应元件,大量实验证明*BTG2*的活化需要依赖*p53*的活化<sup>[9,10]</sup>。*BTG2*是早期反应基因家族成员,连接上游*p53*和下游细胞周期蛋白,抑制细胞增殖,在多种肿瘤中表达降低。我们前期研究显示*BTG2*在肝癌组织中表达显著降低,并与*p53*表达正相关,与细胞周期蛋白D1、细胞周期E蛋白表达呈负相关,而在肝癌形成的诱癌大鼠实验中, *BTG2*表达在肝癌形成早期显著增加,而在晚期降低,呈动态表达的趋势<sup>[11]</sup>。*BTG2*具有抑癌基因功能,但由于其在肿瘤中缺乏突变的证据,因此还不能完全确定其就是抑癌基因,但众多功能研究显示其就是一个潜在的抑癌基因。当然,目前还有很多功能未知的原癌/抑癌基因,这些功能相克的基因在体内的博弈并达到最终的一种平衡是维持机体内环境稳定的重要调控方式之一,而一旦这种平衡被破坏,肿瘤也就可能形成。

**1.2 分子信号通路异常活化** 肿瘤信号转导的研究一直是肿瘤基础研究领域的热点,也是多种分子靶向治疗药物作用的理论基础。目前所知道的多种信号通路的异常活化参与了肝癌的发生与演化,而选择性阻断肿瘤细胞信号传导通路破坏其自控性生长调节机制是靶向药物发挥功能的基础,其中包括以下几种经典的信号转导通路。

**1.2.1 Wnt信号通路:** Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是目前研究比较透彻的信号通路,常称之为Wnt经典信号通路,由Wnt蛋白、Wnt蛋白配体frizzled蛋白、相关调控蛋白如糖原合酶激酶3 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin以及基因构成。研究发现Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是生长发育过程中的重要信号通路,其异常活化与癌症的发生发展密切相关。主要是上游刺激激活该通路后,在Wnt蛋白与其配体结合后,募集细胞内的 $\beta$ -catenin,活化并转移其入细胞核,与下游特异性转录因子LEF/TCF等结合,共同调控关键基因如cyclinD的转录,发挥细胞功能<sup>[12,13]</sup>。在肝癌发病过程中, Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路异常活化是其重要的分子事件,在约90%的肝癌中可以检测到 $\beta$ -catenin的异常<sup>[14]</sup>; Calvisi等<sup>[15]</sup>报道在c-myc和TGF- $\beta$ 转基因肝癌小鼠中,

$\beta$ -catenin基因突变, 并且 $\beta$ -catenin基因的激活可以促进肝癌的生长和转移; 而HBV和HCV病毒感染都可以引起 $\beta$ -catenin水平的异常增高, 促进肝癌的发生<sup>[16,17]</sup>。

**1.2.2 Hedgehog信号通路:** Hedgehog(Hh)信号通路也是目前发现的肝癌形成中的关键调控通路, 在哺乳动物中, Hh信号通路主要由Hedgehog配体、2个跨膜蛋白受体Ptch和Smo、核转录因子Gli以及下游目的基因组成。当Hh信号通路激活时, Hh配体与Ptch受体结合, 解除了Ptch对Smo的抑制效应, Smo进入细胞质激活下游转录因子Gli, 诱导目的基因表达, 调控细胞生长、增殖和分化。Hedgehog信号通路在肝癌中异常激活, 而在成熟的正常肝组织中无Hh信号通路表达<sup>[18-20]</sup>。Sicklick等<sup>[21]</sup>的研究提示Hh信号在人肝癌中功能失调, 并且发现Hh信号通路基因 $Shh$ 、 $Ptch$ 、 $Smo$ 和 $Gli1$ 高表达, 这种高表达激活在原癌基因 $Smo$ 介导 $c-myc$ 基因表达中起着重要调节作用。Kim等<sup>[22]</sup>发现在肝癌中通过抑制 $Gli2$ 基因的表达可以下调 $c-myc$ 、 $Bcl-2$ 和上调 $p27$ 的表达, 从而调节细胞周期, 抑制肝癌细胞的生长和增殖。

**1.2.3 其他信号通路:** 涉及肝癌的细胞信号传导通路还有很多, 包括: Notch信号通路<sup>[23-25]</sup>、MAPK通路<sup>[26-29]</sup>、AKT信号通路<sup>[30-33]</sup>以及ERK信号通路<sup>[34-37]</sup>等, 这些通路都是肝癌发生、发展中的重要调控通路。而通路中的许多基因调控点成为肿瘤靶向治疗的靶点被开发成药物应用于临床, 而针对这些通路设计的分子靶向药物可望成为肝癌治疗的新方向。

**1.3 肝干细胞和肝癌干细胞** 肿瘤干细胞理论是目前肿瘤发生发展和肿瘤治疗的重要理论基础, 许多证据显示人体内存在肿瘤干细胞。而肝癌干细胞的来源主要有两种学说支持: 一种认为肝癌干细胞来源于成熟肝细胞, 而另一种来源于肝内未分化的干细胞或卵圆细胞的异常分化, 当然后者的证据支持更加充足。肝癌既可发生于干细胞及其后代, 也可能发生于去极化的成熟肝细胞或胆管上皮细胞。Baumann等<sup>[38]</sup>发现肝干细胞分化受阻决定原发性肝癌的发生及其病理多态性, 早期阶段受阻则表现为低分化肝癌, 其表型介于肝细胞癌与胆管细胞癌之间; 后期阶段受阻则表现为HCC或胆管细胞癌。新近, 美国肝病研究协会-亨利·莉莲·斯特拉顿基础研究单一主题会议发布了肝病和癌症中干细胞研究进展的报告, 重点讲述了肝干细胞和肝癌干细胞的鉴定、研究进展和临床转化。在肝干细胞研究中, 原始的肝祖

细胞(liver progenitor cells, LPCs)的分离、肝祖细胞和多能性干细胞的分化, 疾病特异性肝干细胞的转分化及其临床转化被重点论述; 而肿瘤原始干细胞样细胞(tumor-initiating stem-like cells, TISCs)的出现及其一些信号传导蛋白, 例如转化生长因子 $\beta$ 、 $\beta$ -catenin以及原始的肝祖细胞标志物等的异常是慢性肝损害和肝癌的潜在标志<sup>[39]</sup>。其中, 肿瘤原始的干细胞样细胞在肝癌形成过程中细胞转录和逆转录中发挥重要作用, 而针对该类细胞的检测和治疗被认为是未来肝癌治疗的新靶点<sup>[40]</sup>。

## 2 肝癌靶向治疗-方兴未艾

分子靶向治疗理论的提出和临床应用为肿瘤内科治疗带来了革命性的变化。随着肿瘤基础研究的不断进展, 越来越多的新型肿瘤靶向药物应用于临床, 有效地提高了肿瘤患者的生存时间, 不得不说近十年来是肿瘤靶向药物发展最快的十年, 也是开创肿瘤治疗新局面的十年。

**2.1 肝癌的分子靶向药物** 索拉非尼(Sorafenib), 是目前被美国FDA批准用于治疗原发性肝癌的分子靶向药物, 其主要针对晚期肝细胞癌<sup>[41,42]</sup>。索拉非尼最初是应用于肾癌和非小细胞肺癌的分子靶向药物, 是首个针对Raf激酶的多靶点治疗药物, 其作用机制主要是通过阻断Raf/MEK/ERK通路所介导的信号转导, 同时抑制多种酪氨酸激酶, 包括与促进新生血管有关的血管内皮生长因子-2(vascular endothelial growth factor-2, VEGF-2)、VEGF-3与PDGFR- $\beta$ 及肿瘤生长相关的c-Kit等蛋白达到最终的抗肿瘤作用<sup>[43,44]</sup>。目前II期临床研究证明索拉非尼联合荷载多柔比星药物洗脱可降解微球介入栓塞是安全有效的, 值得注意的是索拉非尼在肝功能不全患者中的疗效及安全性并不明确。有研究发现, 铁螯合剂去铁胺(deferoxamine)可以通过抑制细胞周期和诱导凋亡等作用保护肝脏和抑制癌变, 而最近文献报道10例晚期肝癌患者中应用deferoxamine具有良好的疗效和安全性, 提示deferoxamine针对肝功能不佳的晚期肝癌患者有效, 并被认为是索拉非尼的有益补充<sup>[45]</sup>。但是, 2013年Rimassa等<sup>[46]</sup>报道在放射学治疗失败的进展性肝癌患者, 当索拉非尼剂量由400 mg, 2次/d, 提高到600 mg, 2次/d, II期临床试验发现患者的生存时间、生存质量都没有得到提高, 提示增加索拉非尼剂量对于进展期肝癌患者并不能取得临床获益。

### ■创新盘点

本文总结目前肝癌发生发展中比较成熟的分子机制, 旨在为后续肝癌分子靶向药物研发和应用提供新的依据和思路。



## ■应用要点

本文作为述评文章,主要是总结目前肝癌发生发展的分子机制以及分子靶向药物的临床应用情况,为临床肝癌治疗提供新思路。

Brivanib是另一种有希望应用于肝癌治疗的靶向药物,其是VEGF和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)受体家族的小分子酪氨酸激酶抑制剂,主要作用机制是抑制血管内皮生长因子受体及成纤维细胞生长因子受体<sup>[47,48]</sup>。2011年Brivanib作为一线治疗方案应用于晚期肝癌的II期临床试验提示该药安全能耐受,研究中Brivanib所用剂量为800 mg, 1次/d, 肝癌患者6 mo的肿瘤无进展生存率为18.2%, 中位无疾病生存期为2.7 mo, 其中完全缓解(complete remission, CR) 1例, 部分缓解(partial response, PR) 3例, 病情稳定(stable disease, SD) 22例, 中位生存期为10 mo<sup>[49]</sup>。最近, Finn等<sup>[50]</sup>报道了Brivanib作为二线治疗在晚期肝癌的II期临床试验中的疗效评估, 患者同样给予800 mg, 1次/d, 46例患者中达到PR 2例(4.3%), SD 19例(41.3%), 疾病进展(progressive disease, PD) 19例(41.3%), 肿瘤反应率4.3%, 疾病控制率45.7%, 中位生存时间为9.79 mo, 并最终得出结论, Brivanib与索拉非尼一样, 对晚期肝癌患者安全有效。

**2.2 肝癌分子靶向治疗的瓶颈** 分子靶向治疗是目前肿瘤治疗中的热点方法, 在提高肿瘤患者生存时间上取得了长足的进步。但是, 在众多的分子靶向药物中却没有一个是完全针对肝癌设计的药物, 肝癌靶向药物的研发在这十年几乎是停滞的, 究其原因主要是: (1)肝癌发生机制复杂, 特异性的靶向药物开发困难。肝癌发生是多因素综合作用的结果, 目前对其机制了解不多, 同时肝细胞有其自身的特性, 增殖迅速, 一旦癌变以后, 肝癌细胞增生的机制或耐药机制不同, 不容易寻找特异性靶点; (2)目前大部分靶向治疗药物的有效率都较低, 疗效不甚理想; (3)靶向药物对肝癌治疗靶点选择性不高, 存在有“非靶向作用”的不良反应和高耐药性, 研发成本较高, 难以广泛应用; (4)肝癌患者对靶向药物治疗反应性可能有所不同, 存在人种和性别等差异, 而且目前还缺乏从分子水平检测肝癌细胞发生变化的有效手段, 因此对疾病监控不够。

## 3 机遇与挑战—握雾擎云

肝癌的治疗, 根本上取决于对肝癌发病机制的系统认识。手术、介入栓塞、化疗甚至于放疗治疗肝癌仍是目前肝癌治疗的主流。全面重新认识并对现有治疗方法进行规划和审视, 可能

会迎来肝癌治疗新的希望。随着众多生物高技术的发展和肝癌发生发展分子机制的阐明, 肝癌的治疗正面临着新的机遇和挑战, 分子靶向治疗会逐渐成为肝癌治疗的新宠, 也代表未来肝癌治疗的发展方向, 而基础研究的突破也会创造更为有效的肝癌靶向治疗方法, 配合个体化规范化的临床治疗, 最终使肝癌治疗获得新的成功。

## 4 参考文献

- 1 Matsuda T, Saika K. Trends in liver cancer mortality rates in Japan, USA, UK, France and Korea based on the WHO mortality database. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 360-361 [PMID: 22457364 DOI: 10.1093/jjco/hys048]
- 2 Sintra SN, Tomé L, Cipriano MA, Bento C, Furtado E. Long-term outcome of the first 150 liver transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2013; 45: 1119-1121 [PMID: 23622641 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.02.101]
- 3 Zhao M, He HW, Sun HX, Ren KH, Shao RG. Dual knockdown of N-ras and epiregulin synergistically suppressed the growth of human hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 387: 239-244 [PMID: 19563783 DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.06.128]
- 4 Lian M, Liu Y, Yu SZ, Qian GS, Wan SG, Dixon KR. Hepatitis B virus x gene and cyanobacterial toxins promote aflatoxin B1-induced hepatotumorigenesis in mice. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 3065-3072 [PMID: 16718789]
- 5 Jeon YE, Lee SC, Paik SS, Lee KG, Jin SY, Kim HR, Yoo CW, Park HM, Han SY, Choi DH, Kim HK. Histology-directed matrix-assisted laser desorption/ionization analysis reveals tissue origin and p53 status of primary liver cancers. *Pathol Int* 2011; 61: 449-455 [PMID: 21790858 DOI: 10.1111/j.1440-1827.2011.02686.x]
- 6 McClendon AK, Dean JL, Ertel A, Fu Z, Rivadeneira DB, Reed CA, Bourgo RJ, Witkiewicz A, Addya S, Mayhew CN, Grimes HL, Fortina P, Knudsen ES. RB and p53 cooperate to prevent liver tumorigenesis in response to tissue damage. *Gastroenterology* 2011; 141: 1439-1450 [PMID: 21704587 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.046]
- 7 Huang Y, Tong S, Tai AW, Hussain M, Lok AS. Hepatitis B virus core promoter mutations contribute to hepatocarcinogenesis by deregulating SKP2 and its target, p21. *Gastroenterology* 2011; 141: 1412-1421, 1412-1421 [PMID: 21704589]
- 8 Piguet AC, Dufour JF. PI(3)K/PTEN/AKT pathway. *J Hepatol* 2011; 54: 1317-1319 [PMID: 21168457 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.12.013]
- 9 Boiko AD, Porteous S, Razorenova OV, Krivokrysenko VI, Williams BR, Gudkov AV. A systematic search for downstream mediators of tumor suppressor function of p53 reveals a major role of BTG2 in suppression of Ras-induced transformation. *Genes Dev* 2006; 20: 236-252 [PMID: 16418486 DOI: 10.1101/gad.1372606]
- 10 Choi KS, Kim JY, Lim SK, Choi YW, Kim YH, Kang SY, Park TJ, Lim IK. TIS21(BTG2/PC3) accelerates the repair of DNA double strand breaks by enhancing Mre11 methylation and blocking damage signal

- transfer to the Chk2(T68)-p53(S20) pathway. *DNA Repair* (Amst) 2012; 11: 965-975 [PMID: 23089312 DOI: 10.1016/j.dnarep.2012.09.009]
- 11 Zhang Z, Chen C, Wang G, Yang Z, San J, Zheng J, Li Q, Luo X, Hu Q, Li Z, Wang D. Aberrant expression of the p53-inducible antiproliferative gene BTG2 in hepatocellular carcinoma is associated with overexpression of the cell cycle-related proteins. *Cell Biochem Biophys* 2011; 61: 83-91 [PMID: 21327578 DOI: 10.1007/s12013-011-9164-x]
  - 12 Thompson MD, Monga SP. WNT/beta-catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology* 2007; 45: 1298-1305 [PMID: 17464972 DOI: 10.1002/hep.21651]
  - 13 Langeswaran K, Gowthamkumar S, Vijayaprakash S, Revathy R, Balasubramanian MP. Influence of limonin on Wnt signalling molecule in HepG2 cell lines. *J Nat Sci Biol Med* 2013; 4: 126-133 [PMID: 23633848 DOI: 10.4103/0976-9668.107276]
  - 14 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
  - 15 Calvisi DF, Factor VM, Loi R, Thorgeirsson SS. Activation of beta-catenin during hepatocarcinogenesis in transgenic mouse models: relationship to phenotype and tumor grade. *Cancer Res* 2001; 61: 2085-2091 [PMID: 11280770]
  - 16 Cha MY, Kim CM, Park YM, Ryu WS. Hepatitis B virus X protein is essential for the activation of Wnt/beta-catenin signaling in hepatoma cells. *Hepatology* 2004; 39: 1683-1693 [PMID: 15185310 DOI: 10.1002/hep.20245]
  - 17 Srisuttee R, Koh SS, Kim SJ, Malilas W, Boonying W, Cho IR, Jhun BH, Ito M, Horio Y, Seto E, Oh S, Chung YH. Hepatitis B virus X (HBX) protein upregulates  $\beta$ -catenin in a human hepatic cell line by sequestering SIRT1 deacetylase. *Oncol Rep* 2012; 28: 276-282 [PMID: 22562294 DOI: 10.3892/or.2012.1798]
  - 18 Wang Y, Han C, Lu L, Magliato S, Wu T. Hedgehog signaling pathway regulates autophagy in human hepatocellular carcinoma cells. *Hepatology* 2013 Mar 16. [Epub ahead of print] [PMID: 23504944 DOI: 10.1002/hep.26394]
  - 19 Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith MR, Briggs K, Parker AR, Shimada Y, Eshleman JR, Watkins DN, Beachy PA. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 2003; 425: 846-851 [PMID: 14520411 DOI: 10.1038/nature01972]
  - 20 Arzumanyan A, Sambandam V, Clayton MM, Choi SS, Xie G, Diehl AM, Yu DY, Feitelson MA. Hedgehog signaling blockade delays hepatocarcinogenesis induced by hepatitis B virus X protein. *Cancer Res* 2012; 72: 5912-5920 [PMID: 22986746 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2329]
  - 21 Sicklick JK, Li YX, Jayaraman A, Kannangai R, Qi Y, Vivekanandan P, Ludlow JW, Owzar K, Chen W, Torbenson MS, Diehl AM. Dysregulation of the Hedgehog pathway in human hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2006; 27: 748-757 [PMID: 16339184 DOI: 10.1093/carcin/bgi292]
  - 22 Kim Y, Yoon JW, Xiao X, Dean NM, Monia BP, Marcussan EG. Selective down-regulation of glioma-associated oncogene 2 inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res* 2007; 67: 3583-3593 [PMID: 17440069 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3040]
  - 23 Strazzabosco M, Fabris L. Notch signaling in hepatocellular carcinoma: guilty in association! *Gastroenterology* 2012; 143: 1430-1434 [PMID: 23099244 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.10.025]
  - 24 Villanueva A, Alsinet C, Yanger K, Hoshida Y, Zong Y, Toffanin S, Rodriguez-Carunchio L, Solé M, Thung S, Stanger BZ, Llovet JM. Notch signaling is activated in human hepatocellular carcinoma and induces tumor formation in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 1660-1669. e7 [PMID: 22974708 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.002]
  - 25 Viatour P, Ehmer U, Saddic LA, Dorrell C, Andersen JB, Lin C, Zmoos AF, Mazur PK, Schaffer BE, Ostermeier A, Vogel H, Sylvester KG, Thorgeirsson SS, Grompe M, Sage J. Notch signaling inhibits hepatocellular carcinoma following inactivation of the RB pathway. *J Exp Med* 2011; 208: 1963-1976 [PMID: 21875955 DOI: 10.1084/jem.20110198]
  - 26 Wang J, Yuan L, Xiao H, Xiao C, Wang Y, Liu X. Momordin Ic induces HepG2 cell apoptosis through MAPK and PI3K/Akt-mediated mitochondrial pathways. *Apoptosis* 2013; 18: 751-765 [PMID: 23417763 DOI: 10.1007/s10495-013-0820-z]
  - 27 Nakagawa H, Hirata Y, Takeda K, Hayakawa Y, Sato T, Kinoshita H, Sakamoto K, Nakata W, Hikiba Y, Omata M, Yoshida H, Koike K, Ichijo H, Maeda S. Apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibits hepatocarcinogenesis by controlling the tumor-suppressing function of stress-activated mitogen-activated protein kinase. *Hepatology* 2011; 54: 185-195 [PMID: 21488081 DOI: 10.1002/hep.24357]
  - 28 Guégan JP, Ezan F, Thérêt N, Langouët S, Baffet G. MAPK signaling in cisplatin-induced death: predominant role of ERK1 over ERK2 in human hepatocellular carcinoma cells. *Carcinogenesis* 2013; 34: 38-47 [PMID: 23042098 DOI: 10.1093/carcin/bgs317]
  - 29 Nakagawa H, Maeda S. Molecular mechanisms of liver injury and hepatocarcinogenesis: focusing on the role of stress-activated MAPK. *Patholog Res Int* 2012; 2012: 172894 [PMID: 22666632 DOI: 10.1155/2012/172894]
  - 30 Xiu P, Dong X, Dong X, Xu Z, Zhu H, Liu F, Wei Z, Zhai B, Kanwar JR, Jiang H, Li J, Sun X. Secretory clusterin contributes to oxaliplatin resistance by activating Akt pathway in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2013; 104: 375-382 [PMID: 23279642 DOI: 10.1111/cas.12088]
  - 31 Li Y, Dai C, Li J, Wang W, Song G. Bid-overexpression regulates proliferation and phosphorylation of Akt and MAPKs in response to etoposide-induced DNA damage in hepatocellular carcinoma cells. *Onco Targets Ther* 2012; 5: 279-286 [PMID: 23093908 DOI: 10.2147/OTT.S36087]
  - 32 Wattenberg LW. Inhibition of carcinogenesis by minor anutrient constituents of the diet. *Proc Nutr Soc* 1990; 49: 173-183 [PMID: 2236085 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.02.003]
  - 33 Liu H, Xu J, Zhou L, Yun X, Chen L, Wang S, Sun L, Wen Y, Gu J. Hepatitis B virus large surface antigen promotes liver carcinogenesis by activating the Src/PI3K/Akt pathway. *Cancer Res* 2011; 71: 7547-7557 [PMID: 21994334 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2260]
  - 34 Zhang J, Lan SJ, Liu QR, Liu JM, Chen XQ. Neuro-

## 同行评价

本文具有一定科学性、创新性、可读性, 对于肝癌的基础和临床研究具有一定的指导意义。

- globin, a novel intracellular hexa-coordinated globin, functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma via Raf/MAPK/Erk. *Mol Pharmacol* 2013; 83: 1109-1119 [PMID: 23478801 DOI: 10.1124/mol.112.083634]
- 35 Chiu CY, Kuo KK, Kuo TL, Lee KT, Cheng KH. The activation of MEK/ERK signaling pathway by bone morphogenetic protein 4 to increase hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 415-427 [PMID: 22241220 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0293]
  - 36 Liang RR, Zhang S, Qi JA, Wang ZD, Li J, Liu PJ, Huang C, Le XF, Yang J, Li ZF. Preferential inhibition of hepatocellular carcinoma by the flavonoid Baicalein through blocking MEK-ERK signaling. *Int J Oncol* 2012; 41: 969-978 [PMID: 22684543 DOI: 10.3892/ijo.2012.1510]
  - 37 Sieghart W, Pinter M, Dauser B, Rohr-Udilova N, Piguet AC, Prager G, Hayden H, Dienes HP, Dufour JF, Peck-Radosavljevic M. Erlotinib and sorafenib in an orthotopic rat model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 592-599 [PMID: 22634341 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.034]
  - 38 Baumann U, Crosby HA, Ramani P, Kelly DA, Strain AJ. Expression of the stem cell factor receptor c-kit in normal and diseased pediatric liver: identification of a human hepatic progenitor cell? *Hepatology* 1999; 30: 112-117 [PMID: 10385646 DOI: 10.1002/hep.510300140]
  - 39 Song K, Wu J, Jiang C. Dysregulation of signaling pathways and putative biomarkers in liver cancer stem cells (Review). *Oncol Rep* 2013; 29: 3-12 [PMID: 23076400 DOI: 10.3892/or.2012.2082]
  - 40 Rountree CB, Mishra L, Willenbring H. Stem cells in liver diseases and cancer: recent advances on the path to new therapies. *Hepatology* 2012; 55: 298-306 [PMID: 22030746 DOI: 10.1002/hep.24762]
  - 41 Takeda H, Nishikawa H, Iguchi E, Ohara Y, Sakamoto A, Saito S, Nishijima N, Nasu A, Komekado H, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Effect of treatment with branched-chain amino acids during sorafenib therapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2013 Apr 2. [Epub ahead of print] [PMID: 23607614 DOI: 10.1111/hepr.12125]
  - 42 Piscaglia F, Salvatore V, Venerandi L. Field practice studies on sorafenib: lessons in systemic treatment of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 367-368 [PMID: 23562444 DOI: 10.1016/j.dld.2013.02.018]
  - 43 Coriat R, Nicco C, Chéreau C, Mir O, Alexandre J, Ropert S, Weill B, Chaussade S, Goldwasser F, Batteux F. Sorafenib-induced hepatocellular carcinoma cell death depends on reactive oxygen species production in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2012; 11: 2284-2293 [PMID: 22902857 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0093]
  - 44 Zhang HL, Zhu Y, Qin XJ, Wang CF, Yao XD, Zhang SL, Dai B, Zhu YP, Shi GH, Ye DW. c-KIT: potential predictive factor for the efficacy of sorafenib in metastatic renal cell carcinoma with sarcomatoid feature. *Clin Genitourin Cancer* 2013; 11: 134-140 [PMID: 23058498 DOI: 10.1016/j.clgc.2012.08.007]
  - 45 Yamasaki T, Terai S, Sakaida I. Deferoxamine for advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011; 365: 576-578 [PMID: 21830988 DOI: 10.1056/NEJMc1105726]
  - 46 Rimassa L, Pressiani T, Boni C, Carnaghi C, Rota Caremoli E, Fagioli S, Foa P, Salvagni S, Cortesi E, Chiara Tronconi M, Personeni N, Bozzarelli S, Chiara Banzi M, Fanella S, Romano Lutman F, Giordano L, Santoro A. A phase II randomized dose escalation trial of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2013; 18: 379-380 [PMID: 23580239 DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0221]
  - 47 Shen YC, Hsu C, Cheng AL. Molecular targeted therapy for advanced hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *J Gastroenterol* 2010; 45: 794-807 [PMID: 20567987 DOI: 10.1007/s00535-010-0270-0]
  - 48 Tian T, Nan KJ, Wang SH, Liang X, Lu CX, Guo H, Wang WJ, Ruan ZP. PTEN regulates angiogenesis and VEGF expression through phosphatase-dependent and -independent mechanisms in HepG2 cells. *Carcinogenesis* 2010; 31: 1211-1219 [PMID: 20430845 DOI: 10.1093/carcin/bgq085]
  - 49 Park JW, Finn RS, Kim JS, Karwal M, Li RK, Ismail F, Thomas M, Harris R, Baudalet C, Walters I, Raoul JL. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1973-1983 [PMID: 21349999 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2011]
  - 50 Finn RS, Kang YK, Mulcahy M, Polite BN, Lim HY, Walters I, Baudalet C, Manekas D, Park JW. Phase II, open-label study of brivanib as second-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 2090-2098 [PMID: 22238246 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1991]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

