

甲胎蛋白具有诱导肝细胞恶性转化的生物学功能及其作为肝癌治疗的新靶点

朱明月, 夏华, 李孟森

■背景资料

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在全球范围内肿瘤相关性死亡因素中排名第3, 其预防和治疗是世界性医学难题, 至今仍缺乏有效防治手段。甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是目前临床上用于诊断肝癌的高特异性标志物, 但在肿瘤的发生与发展过程中的作用尚不清楚。本文综合概括了AFP在肝癌发生发展过程中的生物学作用与机制研究的最新成果。

朱明月, 夏华, 李孟森, 海南省肿瘤发生和干预重点实验室 海南医学院 海南省海口市 571199
朱明月, 海南大学农学院 海南省海口市 570228
夏华, 广西医科大学研究生学院 广西壮族自治区南宁市 530021
李孟森, 海南医学院分子生物学重点实验室 海南省海口市 571199
朱明月, 助理研究员, 主要从事肿瘤分子生物学方面的研究。国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360307, 81260306, 81160261, 31060164, 30960153
教育部新世纪优秀人才支持计划基金资助项目, No. NCET-10-0124
教育部科学技术研究重点基金资助项目, No. 211146
海南省重点科技基金资助项目, No. DZX20110038
海南省自然科学基金资助项目, Nos. 309034, 310044
作者贡献分布: 朱明月与夏华负责文献资料的收集、查阅及整理; 朱明月负责论文的撰写; 李孟森负责对论文内容格式的设计与审核。
通讯作者: 李孟森, 教授, 571199, 海南省海口市龙华区学院路3号, 海南省肿瘤发生和干预重点实验室, 海南医学院。
mengsenli@163.com
电话: 0898-66895322
收稿日期: 2013-12-06 修回日期: 2014-01-13
接受日期: 2014-01-24 在线出版日期: 2014-03-18

Received: 2013-12-06 Revised: 2014-01-13
Accepted: 2014-01-24 Published online: 2014-03-18

Abstract

Alpha-fetoprotein (AFP) is associated with the development of hepatocellular carcinoma (HCC) and widely used as a golden tumor marker for diagnosing HCC since the AFP gene is activated in the early stage of malignant transformation of liver cells. However, the molecular mechanisms responsible for the role of AFP in hepatocarcinogenesis remain poorly understood. Recently, we found that hepatitis B virus (HBV) preferentially induces the expression of AFP when triggering malignant transformation of hepatocytes, and AFP activates phosphoinositide-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) signaling by inhibiting the activity of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN). Our results also indicated that AFP not only impedes all-trans retinoid acid receptor- β (RAR- β) regulated expression of target genes, but also blocks the transduction of apoptotic signaling by suppressing the activity of Caspase3. Inhibited expression of AFP is able to augment HCC sensitivity to tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand (TRAIL) and all-trans retinoid acid. These data indicate that AFP can drive the malignant transformation of liver cells and antagonize apoptosis induced by agents for HCC. Taken together, these findings suggest that AFP may drive the malignant transformation of liver cells and can be used as a target for therapy of HCC.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Alpha fetoprotein; Malignant transformation; Liver cells; Apoptosis; Hepatocellular carcinoma

Zhu MY, Xia H, Li MS. Alpha fetoprotein can induce malignant transformation of liver cells and be used as a therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(8): 1070-1075 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1070.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i8.1070>

Alpha fetoprotein can induce malignant transformation of liver cells and be used as a therapeutic target for hepatocellular carcinoma

Ming-Yue Zhu, Hua Xia, Meng-Sen Li

Ming-Yue Zhu, Hua Xia, Meng-Sen Li, Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention, Hainan Medical College, Haikou 571199, Hainan Province, China
Ming-Yue Zhu, College of Agriculture, Hainan University, Haikou 570228, Hainan Province, China
Hua Xia, College of Postgraduate, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Province, China
Meng-Sen Li, Key Laboratory of Molecular Biology of Hainan Medical College, Haikou 571199, Hainan Province, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81360307, 81260306, 81160261, 31060164, and 30960153; Program for New Century Excellent Talents in University of China, No. NCET-10-0124; Key Program of Science and Technology, Ministry of Education of China, No. 211146; Key Program of Science and Technology of Hainan Province, No. DZX20110038; Natural Science Foundation of Hainan Province, Nos. 309034 and 310044
Correspondence to: Meng-Sen Li, Professor, Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention, Hainan Medical College, 3 Xueyuan Road, Longhua District, Haikou 571199, Hainan Province, China. mengsenli@163.com

■同行评议者

戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科

摘要

甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)在肝癌发生过程中所起的生物学作用一直是个谜. 由于其是肝癌细胞高特异性表达的蛋白质, 临床上作为诊断肝癌的金标准, 但是AFP在肝癌发生过程如何发挥作用并不清楚. 最近作者的研究发现, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)诱导肝细胞恶性转化的过程, 优先激活AFP基因表达; 而且AFP通过抑制人第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的蛋白(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten)活性促进磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase)/蛋白激酶B(protein kinase B)等生长信号途径; 笔者研究也发现AFP具有信息调控分子样作用, AFP不仅能与维甲酸受体- β (retinoic acid receptor-beta, RAR- β)结合, 阻遏RAR- β 进入细胞核内调节靶基因的表达, 同时也能抑制Caspase3的活性, 阻断凋亡信号的传递. 靶向抑制AFP表达能增加肝癌细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand)和全反式维甲酸(all trans retinoid acid)的敏感性. 提示AFP不仅有驱动肝细胞恶性转化的生物学作用, 而且其还具有抗凋亡诱导的功能. 新发现AFP的这些功能, 预示其是肝细胞恶性转化的先锋因子以及肝癌细胞耐药的新靶点, 为肝癌的生物治疗提供新的思路和策略.

© 2014年版权归归世登出版集团有限公司所有.

关键词: 甲胎蛋白; 肝细胞恶性转化; 细胞凋亡; 肝癌治疗

核心提示: 该文综述了甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)在肝癌发生发展过程中的生物学作用与机制研究的最新成果, 显示AFP不仅有驱动肝细胞恶性转化的生物学作用, 而且其还具有抗凋亡诱导的新功能, 所以研究AFP对肝细胞恶性转化信号的调控作用以及对癌基因表达的调节机制是探索AFP发挥其驱动肝癌细胞恶性行为的生物学作用的关键问题, 也是利用AFP作为治疗肝癌新靶点的前期基础研究.

朱明月, 夏华, 李孟森. 甲胎蛋白具有诱导肝细胞恶性转化的生物学功能及其作为肝癌治疗的新靶点. 世界华人消化杂志 2014; 22(8): 1070-1075 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1070.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i8.1070>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是严重

威胁人类健康的重大疾病, 是癌症发病谱中最常见的癌症类型之一, 在全球范围内肿瘤相关性死亡因素中排名第3位^[1,2], 全球每年有超过60万新发病例. 肝癌的发生与肝炎病毒感染密切相关, 由于我国是肝炎病毒感染的高发国家, 因而我国肝癌发病率远高于世界平均水平, 我国每年约有11万例死于肝癌^[3]. 肝癌发生过程有很大的隐蔽性, 且有易发生早期转移、浸润至邻近及更远组织的倾向, 所以肝癌的预防和治疗是世界性医学难题, 至今仍缺乏有效防治手段. 因而预警肝癌发生以及肝癌发病机制的研究受到国内外医学界和生命科学界的广泛关注. 由于甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)是目前临床上用于诊断肝癌的高特异性标志物, 所以近期对AFP在肝癌发生过程发挥的作用进行一系列研究, 试图探索AFP在肝细胞恶性转化、肝癌细胞增殖和调控过程中的作用机制, 对重新认识AFP的生物学功能及其在肝癌靶向治疗的价值具有重要的科学意义.

1 乙型肝炎病毒对AFP表达的优先选择性在肝细胞恶性转化过程的作用

肝细胞感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)诱导AFP表达激活癌形成信号. HBV是诱发肝癌的重要因素, 80%以上的肝癌发生与感染HBV或丙型肝炎病毒有关^[4-6]. 尽管HBV没有直接诱导肝细胞恶性转化的功能^[7,8], 但是HBV的X蛋白(hepatitis B virus X, HBx)则能通过调节细胞内的信号传递, 包括激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号, 促进肝细胞的恶性转化^[9,10]和癌细胞的抗凋亡^[11], 并且有诱导肝癌血管生成和促进癌细胞转移的作用^[12]. AFP是肝癌细胞合成的高特异性蛋白质, 许多肝癌患者(70%-80%)在发病期间有AFP基因高表达的特征. AFP是一种胚原蛋白, 其基因在胎儿发育过程开放表达, 而在人出生两年后基本处于关闭状态, 但是在成年人肝细胞恶性转化的早期, 肝细胞内的AFP基因重新被激活而大量表达, 所以在临床上, AFP被用作诊断肝癌的经典肿瘤标志物和金标准, 但是, 肝癌细胞分泌的AFP在肝癌发生过程中发挥何种作用并不清楚. 大量研究发现, AFP具有刺激肝癌细胞增殖的功能^[13-16], 近期作者研究发现, AFP具有激活PI3K/AKT信号的功能, 通过该信号途径诱导癌基因Ras、Src等的表达, 促进肝癌细胞增殖^[17], 这些研究结果

■研究前沿

AFP基因在肝癌的演进过程其表达发生改变, 特别是在肝炎病毒的胁迫下其基因从关闭到开放的表观遗传修饰改变. 所以研究AFP基因以及其翻译后的表观遗传修饰改变是探索AFP功能的关键问题, 也是探索AFP作为治疗肝癌新靶点的核心问题.

■相关报道

目前研究已经证明AFP和肝细胞的恶性转化密切相关,提示AFP可能是一个诱导肝癌发生的重要分子,而且肝炎病毒感染肝细胞后通过抑制p53对AFP启动子的阻遏作用促进AFP表达,肝炎病毒利用AFP激活肿瘤发生相关信号或癌基因表达诱导肝细胞恶性转化以及肝癌细胞的生长和转移。

提示,AFP具有诱导肝癌细胞增殖的生物学功能。然而在肝细胞感染乙型肝炎病毒后是否通过激活AFP基因表达,驱动肝细胞恶性转化?因为AFP表达是肝细胞恶性转化过程的早期事件,暗示AFP基因表达可能与肝细胞恶性转化密切相关。有研究表明,HBx能通过抑制p53对AFP基因的阻遏作用,导致AFP基因被激活而表达^[18,19],由于HBx具有激活PI3K/AKT信号传递诱导肝癌发生的功能^[20,21],所以可以确定,PI3K/AKT活化与HBx诱导肝癌发生密切相关,但是HBx如何激活PI3K/AKT信号并不清楚。近期作者用在体的肝癌标本以及体外细胞研究HBx在诱导肝细胞恶性转化过程中AFP发挥的作用,研究结果表明,在HBx诱导肝细胞恶性转化的进程中,AFP优先于其他癌基因如Src、Ras等基因的表达,进一步研究发现,AFP能激活PI3K/AKT信号,通过该信号途径促进Src、Ras蛋白的合成^[22],这些研究结果,提供一条清晰的信息调节通路:HBx抑制p53对AFP启动子的阻遏活性,AFP表达升高,激活PI3K/AKT信号,诱导Src、Ras等基因的表达,促进肝细胞恶性转化。所以,HBx对AFP表达的优先选择性具有间接激活PI3K/AKT的作用,提示HBx通过AFP促进肝细胞恶性转化和细胞增殖,这是HBx诱导肝癌发生的重要环节,解释了临床上能在早期肝癌患者检测到AFP表达,以及AFP可做为肝癌特异性标志物的内在机制。

2 AFP对肝癌细胞增殖和抗凋亡的影响

AFP与肿瘤细胞增殖和凋亡的相关性。AFP是肝癌细胞表达的高特异性蛋白质,肝炎病毒是诱发肝癌的关键生物因素,在活动性肝炎或肝硬化后期,血清中可检验出高含量的AFP存在,这是肝细胞向肝癌转化的重要标志。一些研究发现AFP在肿瘤发生过程中所起的作用,表现出“双向性”,对于乳腺癌细胞,其有抑制癌细胞增殖作用^[23-27],但是AFP基因的转录抑制因子ATBF1A的高表达能增加乳腺癌患者良好的预后效果^[28];对于消化系统肿瘤,AFP的表达与肿瘤的增殖和转移密切相关,近期研究发现AFP能促进胃癌细胞的增殖和转移^[29-32];对于肝癌,早期研究已经发现AFP具有促进肝癌细胞增殖的生物学功能^[13,14],近期Hung等^[33]用66例肝癌患者的癌组织和其配对的肝组织为对象,采用蛋白质杂交和免疫组织化学方法观察发现,抑制AFP表达的转录调节因子同源盒基因(LM hemeobox gene-4, LHX4)在癌组织表达明显降低,提示AFP

的高表达具有促进肝癌发生的生物学作用,而且Ho等^[34]研究发现纤维细胞生长因子受体-4通过其介导的信号促进AFP表达从而驱动肝癌发生的进程;体外和动物实验也证明抑制AFP的表达能有效的诱导肝癌细胞在体内的凋亡^[35-37]。作者的研究结果也表明,AFP与其受体结合,通过激活Ca²⁺信号途径,促进癌基因c-fos、c-jun、ras等基因的表达,刺激肝癌细胞生长^[15,38]。这些研究结果显示,AFP在肝癌的发生过程中具有促进癌细胞增殖作用,提示AFP有抗凋亡诱导的生物学功能。

3 AFP作为治疗肝癌新靶点的科学依据

AFP是肝癌细胞耐药的新靶点。尽管AFP能促进肝癌细胞增殖,但是AFP通过何种机制促进肝癌细胞增殖并不清楚,而且AFP是否通过促增殖的方式对抗凋亡诱导?研究已经发现,肝癌细胞不仅能抵抗体内分泌的TRAIL等细胞因子诱导的凋亡^[39],而且也有耐受化学药物毒性的特性^[40],但是肝癌细胞内哪些因子在肝癌耐药过程中发挥重要作用,是研究生物治疗肝癌的重大问题。Tang等^[41]和Gao等^[42]研究发现靶向抑制AFP表达,能阻止肝癌细胞的增殖并能诱导肝癌细胞凋亡。AFP是肝癌细胞分泌的高特异性蛋白,笔者推测,在肝癌的发生过程中,癌细胞高表达的AFP不仅仅作为一个标志物,而是具有调控细胞生长的细胞因子,因为按照细胞高度利用蛋白质特性,其不可能合成一种没有生物活性的蛋白质,所以肝癌细胞表达AFP在细胞内外必定有曾未发现的生物学功能。我们近期已经发现在人肝癌细胞^[15]、人子宫颈癌细胞^[43]、NIH3T3细胞^[44]膜表面存在不同亲和常数的受体,既然有受体的存在,就有其调节细胞生长活性的可能性。我们研究发现,AFP与细胞膜受体结合后能通过影响细胞内的第二信息物质cAMP和Ca²⁺等的浓度,从而调控转录调节因子的作用,影响癌基因的表达^[15,43];尽管有些肝癌患者的血清检测AFP的含量是阴性,但是,并不是这些患者的肝癌细胞不合成AFP,可能的原因是癌细胞合成的AFP并不分泌到血液,或者分泌的AFP与肝癌细胞膜上的受体结合的缘故,这些在细胞内的AFP或与受体结合的AFP发挥同样的抗凋亡作用。作者研究发现,肝癌细胞内的AFP选择性促进凋亡信号的关键物质Caspase3结合,抑制TRAIL受体介导的信号传递^[45],而且AFP还具有抑制全反式维甲酸受体RAR-β的功能,阻止

RAR- β 向胞核转移, 抑制其转录功能, 而RAR- β 是一个重要的肿瘤抑制因子, 其能抑制survivin等基因的表达, 所以AFP也能通过抑制RAR- β 的作用调控survivin等基因的表达^[46]. 近期研究发现, AFP通过抑制RAR- β 导致可诱导生长抑制和DNA损伤的蛋白153(growth arrest-DNA damage-inducible 153, GADD153)表达下降^[47]以及Fn14表达升高^[48], 因为GADD153是诱导肿瘤细胞凋亡的细胞因子, 而Fn14则是促进肿瘤细胞增殖蛋白, 也就是AFP不仅影响凋亡信号的传递, 同时也能影响凋亡相关基因的表达, 通过这些作用方式增加肝癌细胞抵抗ATRA的作用. 近期作者研究也发现, AFP能与PTEN结合, 通过抑制PTEN的酶活性, 激活肝癌细胞内PI3K和AKT活性, 通过激活PI3K/AKT信号途径促使肝癌细胞耐受凋亡的诱导^[17,49,50]. 这些研究结果提示, AFP是肝癌细胞耐受凋亡诱导的一个关键的靶分子, 分泌在细胞外的AFP, 不仅通过与其受体的作用, 激活生长信号的传递; 而且细胞内的AFP也能通过抑制凋亡信号的转导和激活生长信号的传递, 促使肝癌细胞耐受化学药物和生物药物诱导的凋亡. 所以, AFP的抗凋亡作用不仅通过促增殖而且也能通过抑制凋亡信号以及激活生长信号的作用对抗体内细胞因子、化学药物诱导凋亡. 这些研究, 逐步揭示了甲胎蛋白所隐藏的生物学功能及其作用机制, 这是AFP具有信息调节分子样作用和作为靶分子治疗肝癌的新发现, 为肝癌的生物治疗提供新的策略, 也将为肝癌的药物治疗带来新希望.

4 发现AFP新功能的科学意义

目前, AFP在肝癌的发生和抗凋亡过程中的作用机制并没有完全清楚, 当前的研究结果已经显示, AFP在肝癌的发生过程中发挥关键性作用, 而且其已经是医学界公认的为数不多的高特异性肿瘤标志物, 其生物学功能得到广泛的关注. 由于AFP基因在肝癌的演进过程并未发现与耐药相关的任何突变, 而是基因表达发生改变, 特别是在肝炎病毒的胁迫下其基因如何从关闭到开放的表现遗传修饰改变, 不同于突变, 表现遗传改变是细胞快速应对环境变化的重要机制. 所以研究AFP基因以及其翻译后的表现遗传修饰改变是探索AFP功能的关键问题, 也是探索AFP作为治疗肝癌新靶点的核心问题. 深入研究AFP基因表现遗传学的改变, 不仅能阐明AFP在病毒性肝癌发生过程的作用机制, 而且能揭示AFP所隐藏

的生物学功能, 对认识肝癌发生、转移、耐药和靶向生物治疗有非常重要的临床意义.

5 结论

AFP在HBV驱动肝细胞恶性转化过程中发挥重要的促进作用, AFP不仅能预警肝癌发生, 而且也能促进肝癌细胞增殖和癌细胞转移, 以及对抗药物诱导的肝癌细胞凋亡, AFP可作为肝癌治疗的新靶点.

6 参考文献

- 1 El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-2576 [PMID: 17570226 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.04.061]
- 2 Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathol Biol (Paris)* 2010; 58: 273-277 [PMID: 20378277 DOI: 10.1016/j.patbio.2010.01.005]
- 3 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 4 Xie Q, Chen L, Shan X, Shan X, Tang J, Zhou F, Chen Q, Quan H, Nie D, Zhang W, Huang AL, Tang N. Epigenetic silencing of SFRP1 and SFRP5 by Hepatitis B Virus X protein enhances hepatoma cell tumorigenicity through wnt signaling pathway. *Int J Cancer* 2013 Dec 26. [Epub ahead of print] [PMID: 24374650 DOI: 10.1002/ijc.28697]
- 5 Ding J, Wang H. Multiple interactive factors in hepatocarcinogenesis. *Cancer Lett* 2013 Dec 25. [Epub ahead of print] [PMID: 24374016 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.12.024]
- 6 Liu S, Zhang H, Gu C, Yin J, He Y, Xie J, Cao G. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1066-1082 [PMID: 19574418 DOI: 10.1093/jnci/djp180]
- 7 Kekulé AS, Lauer U, Weiss L, Luber B, Hofschneider PH. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumour promoter signalling pathway. *Nature* 1993; 361: 742-745 [PMID: 8441471 DOI: 10.1038/361742a0]
- 8 Twu JS, Lai MY, Chen DS, Robinson WS. Activation of protooncogene c-jun by the X protein of hepatitis B virus. *Virology* 1993; 192: 346-350 [PMID: 8390762]
- 9 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]
- 10 Kang-Park S, Im JH, Lee JH, Lee YI. PTEN modulates hepatitis B virus-X protein induced survival signaling in Chang liver cells. *Virus Res* 2006; 122: 53-60 [PMID: 16872708 DOI: 10.1016/j.virusres.2006.06.010]
- 11 Wang FZ, Fei HR, Lian LH, Wang JM, Qiu YY. Hepatitis B x-interacting protein induces HepG2 cell proliferation through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *Exp Biol Med*

■创新盘点

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)诱导肝细胞恶性转化的过程, 优先激活AFP基因表达; AFP具有抑制PTEN的生物学功能, 导致肝癌细胞耐受全反式维甲酸诱导的凋亡; AFP能抑制Caspase3的活性, 阻断凋亡信号的传递. 本文综合介绍了AFP的这些新功能.

■应用要点

- AFP不仅有驱动肝细胞恶性转化的生物学作用,而且其还具有抗凋亡诱导的功能。新发现AFP的这些功能,预示其是肝细胞恶性转化的先锋因子以及肝癌细胞耐药的新靶点,为肝癌的生物学治疗提供新的思路 and 策略。
- 2003; 10: 1258-1269 [PMID: 12539735 DOI: 10.1258/ebm.2010.010179]
 - 22 Sanz-Cameno P, Martín-Vílchez S, Lara-Pezzi E, Borque MJ, Salmerón J, Muñoz de Rueda P, Solís JA, López-Cabrera M, Moreno-Otero R. Hepatitis B virus promotes angiopoietin-2 expression in liver tissue: role of HBV x protein. *Am J Pathol* 2006; 169: 1215-1222 [PMID: 17003480]
 - 23 Wang XW, Xu B. Stimulation of tumor-cell growth by alpha-fetoprotein. *Int J Cancer* 1998; 75: 596-599 [PMID: 9466662 DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19980209)75:4]
 - 24 Wang XW, Xie H. Alpha-fetoprotein enhances the proliferation of human hepatoma cells in vitro. *Life Sci* 1999; 64: 17-23 [PMID: 10027738 DOI: 10.1016/S0024-3205(98)00529-3]
 - 25 Li MS, Li PF, He SP, Du GG, Li G. The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Bel7402 cell line. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 469-475 [PMID: 12046072]
 - 26 Yang X, Zhang Y, Zhang L, Zhang L, Mao J. Silencing alpha-fetoprotein expression induces growth arrest and apoptosis in human hepatocellular cancer cell. *Cancer Lett* 2008; 271: 281-293 [PMID: 18657899 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.06.017]
 - 27 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 [PMID: 20473866 DOI: 10.1002/ijc.25373]
 - 28 Ogden SK, Lee KC, Barton MC. Hepatitis B viral transactivator HBx alleviates p53-mediated repression of alpha-fetoprotein gene expression. *J Biol Chem* 2000; 275: 27806-27814 [PMID: 10842185 DOI: 10.1074/jbc.M004449200]
 - 29 Arima T, Nakao K, Nakata K, Ishikawa H, Ichikawa T, Hamasaki K, Ishii N, Eguchi K. Transactivation of human alpha-fetoprotein gene by X-gene product of hepatitis B virus in human hepatoma cells. *Int J Mol Med* 2002; 9: 397-400 [PMID: 11891535]
 - 30 Liu H, Xu L, He H, Zhu Y, Liu J, Wang S, Chen L, Wu Q, Xu J, Gu J. Hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell invasion and metastasis by stabilizing Snail protein. *Cancer Sci* 2012; 103: 2072-2081 [PMID: 22957763 DOI: 10.1111/cas.12017]
 - 31 Lee YI, Kang-Park S, Do SI, Lee YI. The hepatitis B virus-X protein activates a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent survival signaling cascade. *J Biol Chem* 2001; 276: 16969-16977 [PMID: 11278872]
 - 32 Li M, Zhu M, Li W, Lu Y, Xie X, Wu Y, Zheng S. Alpha-fetoprotein receptor as an early indicator of HBx-driven hepatocarcinogenesis and its applications in tracing cancer cell metastasis. *Cancer Lett* 2013; 330: 170-180 [PMID: 23211536 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.03.017]
 - 33 Richardson BE, Hulka BS, Peck JL, Hughes CL, van den Berg BJ, Christianson RE, Calvin JA. Levels of maternal serum alpha-fetoprotein (AFP) in pregnant women and subsequent breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 719-727 [PMID: 9786226 DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009691]
 - 34 Lukanova A, Andersson R, Wulff M, Zeleniuch-Jacquotte A, Grankvist K, Dossus L, Afanasyeva Y, Johansson R, Arslan AA, Lenner P, Wadell G, Hallmans G, Toniolo P, Lundin E. Human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein concentrations in pregnancy and maternal risk of breast cancer: a nested case-control study. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1284-1291 [PMID: 18936438 DOI: 10.1093/aje/kwn254]
 - 35 Parikh RR, Gildener-Leapman N, Narendran A, Lin HY, Lemanski N, Bennett JA, Jacobson HI, Andersen TT. Prevention of N-methyl-N-nitrosourea-induced breast cancer by alpha-fetoprotein (AFP)-derived peptide, a peptide derived from the active site of AFP. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8512-8520 [PMID: 16322315 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-1]
 - 36 Jacobson HI, Lemanski N, Agarwal A, Narendran A, Turner KE, Bennett JA, Andersen TT. A proposed unified mechanism for the reduction of human breast cancer risk by the hormones of pregnancy. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3: 212-220 [PMID: 19934340 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0050]
 - 37 Sierralta WD, Epuñan MJ, Reyes JM, Valladares LE, Andersen TT, Bennett JA, Jacobson HI, Pino AM. A peptide derived from alpha-fetoprotein inhibits the proliferation induced by estradiol in mammary tumor cells in culture. *Oncol Rep* 2008; 19: 229-235 [PMID: 18097600 DOI: 10.1007/978-0-387-69080-3_4_5]
 - 38 Zhang Z, Yamashita H, Toyama T, Sugiura H, Ando Y, Mita K, Hamaguchi M, Kawaguchi M, Miura Y, Iwase H. ATBF1-a messenger RNA expression is correlated with better prognosis in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 193-198 [PMID: 15671546]
 - 39 Iso Y, Sawada T, Shimoda M, Rokkaku K, Ohkura Y, Kubota K. Solitary AFP- and PIVKA-II-producing hepatoid gastric cancer with giant lymph node metastasis. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1930-1932 [PMID: 16334809]
 - 40 Takahashi Y, Inoue T. Des-gamma carboxy prothrombin (PIVKA-II) and alpha-fetoprotein producing gastric cancer with multiple liver metastases. *Pathol Int* 2003; 53: 236-240 [PMID: 12675768 DOI: 10.1046/j.1320-5463.2003.01461.x]
 - 41 Sohma T, Hanano T, Miyamoto H, Kitano Y, Iwata K, Yokoyama M, Irie M, Takeyama Y, Shakado S, Sakisaka S. Spontaneous rupture of metastatic alpha-fetoprotein-producing gastric cancer of the liver. *Hepatol Int* 2008; 2: 258-261 [PMID: 19669313 DOI: 10.1007/s12072-0]
 - 42 Zhang JF, Shi SS, Shao YF, Zhang HZ. Clinicopathological and prognostic features of hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124: 1470-1476 [PMID: 21740800]
 - 43 Hung TM, Hu RH, Ho CM, Chiu YL, Lee JL, Jeng YM, Shih DT, Lee PH. Downregulation of alpha-fetoprotein expression by LHX4: a critical role in hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2011; 32: 1815-1823 [PMID: 21965270 DOI: 10.1093/carcin/bgr219]
 - 44 Ho HK, Pok S, Streit S, Ruhe JE, Hart S, Lim KS, Loo HL, Aung MO, Lim SG, Ullrich A. Fibroblast growth factor receptor 4 regulates proliferation, anti-apoptosis and alpha-fetoprotein secretion during hepatocellular carcinoma progression and represents a potential target for therapeutic intervention. *J Hepatol* 2009; 50: 118-127 [PMID: 19008009 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.08.015]
 - 45 Ma SH, Chen GG, Yip J, Lai PB. Therapeutic effect of alpha-fetoprotein promoter-mediated tBid and chemotherapeutic agents on orthotopic liver tumor in mice. *Gene Ther* 2010; 17: 905-912 [PMID: 20336154 DOI: 10.1038/gt.2010.34]

- 36 Zhang L, He T, Cui H, Wang Y, Huang C, Han F. Effects of AFP gene silencing on apoptosis and proliferation of a hepatocellular carcinoma cell line. *Discov Med* 2012; 14: 115-124 [PMID: 22935208]
- 37 Cai X, Zhou J, Chang Y, Sun X, Li P, Lin J. Targeting gene therapy for hepatocarcinoma cells with the E. coli purine nucleoside phosphorylase suicide gene system directed by a chimeric alpha-fetoprotein promoter. *Cancer Lett* 2008; 264: 71-82 [PMID: 18407409 DOI: 10.1016/j.canlet.2008.01.027]
- 38 Li MS, Li PF, Chen Q, Du GG, Li G. Alpha-fetoprotein stimulated the expression of some oncogenes in human hepatocellular carcinoma Bel 7402 cells. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 819-824 [PMID: 15040024]
- 39 Wirth T, Kühnel F, Fleischmann-Mundt B, Woller N, Djojosubroto M, Rudolph KL, Manns M, Zender L, Kubicka S. Telomerase-dependent virotherapy overcomes resistance of hepatocellular carcinomas against chemotherapy and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand by elimination of Mcl-1. *Cancer Res* 2005; 65: 7393-7402 [PMID: 16103092 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-3664]
- 40 Chen KF, Chen HL, Tai WT, Feng WC, Hsu CH, Chen PJ, Cheng AL. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway mediates acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 155-161 [PMID: 21205925 DOI: 10.1124/jpet.110.175786]
- 41 Tang H, Tang XY, Liu M, Li X. Targeting alpha-fetoprotein represses the proliferation of hepatoma cells via regulation of the cell cycle. *Clin Chim Acta* 2008; 394: 81-88 [PMID: 18485897 DOI: 10.1016/j.cca.2008.04.012]
- 42 Gao P, Wang R, Shen JJ, Lin F, Wang X, Dong K, Zhang HZ. Hypoxia-inducible enhancer/alpha-fetoprotein promoter-driven RNA interference targeting STK15 suppresses proliferation and induces apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Sci* 2008; 99: 2209-2217 [PMID: 18803637 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.00941.x]
- 43 Li MS, Li PF, Li G, Du GG. Enhancement of proliferation of HeLa cells by the alpha-fetoprotein. *Shengwuxuaxue Yu Shengwuxuuli Xuebao* (Shanghai) 2002; 34: 769-774 [PMID: 12417922]
- 44 Li MS, Li PF, Yang FY, He SP, Du GG, Li G. The intracellular mechanism of alpha-fetoprotein promoting the proliferation of NIH 3T3 cells. *Cell Res* 2002; 12: 151-156 [PMID: 12118941]
- 45 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 [PMID: 19267404 DOI: 10.1002/ijc.24272]
- 46 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 [PMID: 19501957 DOI: 10.1016/j.canlet.2009.05.014]
- 47 Li C, Wang S, Jiang W, Li H, Liu Z, Zhang C, McNutt MA, Li G. Impact of intracellular alpha fetoprotein on retinoic acid receptors-mediated expression of GADD153 in human hepatoma cell lines. *Int J Cancer* 2012; 130: 754-764 [PMID: 21365646 DOI: 10.1002/ijc.26025]
- 48 Wang S, Jiang W, Chen X, Zhang C, Li H, Hou W, Liu Z, McNutt MA, Lu F, Li G. Alpha-fetoprotein acts as a novel signal molecule and mediates transcription of Fn14 in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 322-329 [PMID: 22521346 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.029]
- 49 Li M, Xie X, Fu S, Zhu M, Li G. Alpha-fetoprotein up-regulated the expression of c-Src in hepatoma cells is PTEN/AKT signaling pathway dependent or independent. *J Clin Oncol* 2010; 28: e21061
- 50 朱明月, 符史干, 李孟森, 谢协驹, 李刚. 甲胎蛋白抑制 PTEN 活性导致肝癌细胞耐受 ATRA 诱导凋亡. *生物化学与生物物理进展* 2011; 38: 227-238

同行评价

本文详细回顾了近年有关 AFP 在肝癌发生过程中作用的相关研究, 尤其重点介绍了 AFP 在肝细胞恶性转化、肝癌细胞增殖和调控过程中的作用机制, 对深入认识 AFP 的生物学功能及其在肝癌靶向治疗的价值有重要的理论与实践意义。该文总体上反映了该领域的研究水平, 有较高的学术价值。

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

