

ISSN 1009-3079 (print)  
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

## WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 11 月 8 日      第 27 卷      第 21 期      (Volume 27 Number 21)



## 21 / 2019

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



目次

2019年11月8日 第27卷 第21期 (总第641期)

述评

1295 药物性胆汁淤积发生机制与防治研究进展

厉文, 袁芳, 王来友

基础研究

1304 长链非编码RNA SNHG14通过靶向miR-144-3p调控胃癌细胞增殖和凋亡的体外实验研究

李昊天, 裴效瑞, 李洪涛, 郝明利

临床研究

1313 表浅食管癌内镜黏膜下剥离术后局部单次注射曲安奈德预防狭窄疗效观察

阮荣蔚, 俞江平, 陶亚利, 刘永军, 朱舒文, 王实

1320 LncRNA-ATB在胆汁淤积性肝病患者血清中的表达及意义

张向华, 李进英, 高金生

文献综述

1326 重视标准D2胃癌根治术中No. 8淋巴结清扫

高军, 高品

1330 细胞信号转导通路与肝癌相关性的研究进展

陈椿, 杨哲, 黄赞松

研究快报

1339 某三级医院老年胃食管反流病患者夜间反流与睡眠障碍关系分析

盛雪芬

1344 某三级医院老年慢性功能性便秘患者抑郁与应对方式相关性分析

章肖平

## 消 息

- 1303 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 1319 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 1343 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 1348 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

吴德全, 教授, 主任医师, 博导. 哈尔滨医科大学附属二院肝脏外科主任, 普通外科主任, 外科教研室主任, 省级重点学科带头人, 省级领军人才梯队带头人, 国家重点(培育)学科带头人, 国家临床重点专科建设项目带头人. 先后赴比利时和美国留学及研修. 先后任黑龙江省医学会普通外科分会主委、名誉主委, 省外科医师分会主委, 中华医学会外科学分会委员及手术学组委员, 中国外科医师分会委员及胆道外科医师委员会副主委, 《中华外科杂志》等10余种核心期刊编委. 从医三十余年, 专注于普外科临床与基础研究, 主持完成黑龙江省首例胰肾联合移植术及国际首例甲状腺甲状旁腺胸腺联合移植术. 黑龙江省首批龙江名医.

## 本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

## 编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

## 编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

## 出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

## 制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

## 特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

## 定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 27 Number 21 Nov 8, 2019

### EDITORIAL

1295 Mechanism, prevention, and treatment of drug-induced cholestasis

*Li W, Yuan F, Wang LY*

### BASIC RESEARCH

1304 Long-chain non-coding RNA SNHG14 regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting miR-144-3p

*Li HT, Pei XR, Li HT, Hao ML*

### CLINICAL RESEARCH

1313 Efficacy of single local triamcinolone injection for prevention of stenosis after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma

*Ruan RW, Yu JP, Tao YL, Liu YJ, Zhu SW, Wang S*

1320 Significance of expression of lncRNA-ATB in serum of patients with cholestatic liver disease

*Zhang XH, Li JY, Gao JS*

### REVIEW

1326 Importance of No. 8 lymph node dissection in standard D2 radical gastrectomy for gastric cancer

*Gao J, Gao P*

1330 Progress in research on association between cell signal transduction pathways and hepatocellular carcinoma

*Chen C, Yang Z, Huang ZS*

### RAPID COMMUNICATION

1339 Relationship between night reflux and sleep disturbance in elderly patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary hospital

*Sheng XF*

1344 Correlation between depression and coping styles in elderly patients with chronic functional constipation in a tertiary hospital

*Zhang XP*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 27 Number 21 Nov 8, 2019

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, WU De-Quan, Professor, Chief Surgen, Tutor of Ph.D, Department of General Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University. No. 246 Xuefu Road, Nangang District, Haerbin 150086, Heilongjiang Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Yu-Qiao Wang* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*  
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** November 8, 2019

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 细胞信号转导通路与肝癌相关性研究进展

陈椿, 杨哲, 黄赞松

陈椿, 杨哲, 右江民族医学院研究生学院 广西壮族自治区百色市 533000

黄赞松, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心 广西壮族自治区百色市 533000

陈椿, 主要从事肝癌的基础及临床研究.

基金项目: 广西自然科学基金资助项目, No. 2014GXNSFAA118143; 广西科技基地与人才专项(广西肝胆疾病临床医学研究中心研究课题), No. AD17129025; 2017年度广西医药卫生自筹经费计划课题, No. Z20170224.

作者贡献分布: 文献综述由陈椿完成; 部分文献查阅由杨哲完成; 黄赞松负责选题、论文修改及审核.

通讯作者: 黄赞松, 教授, 主任医师, 533000, 广西壮族自治区百色市中山二路18号, 右江民族医学院附属医院消化内科, 广西肝胆疾病临床医学研究中心. 1019846481@qq.com  
电话: 0776-2825103

收稿日期: 2019-09-09

修回日期: 2019-09-26

接受日期: 2019-10-16

在线出版日期: 2019-11-08

### Progress in research on association between cell signal transduction pathways and hepatocellular carcinoma

Chun Chen, Zhe Yang, Zan-Song Huang

Chun Chen, Zhe Yang, Graduate School of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Zan-Song Huang, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Research Center for Hepatobiliary Diseases, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Natural Science Foundation of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 2014GXNSFAA118143; Science and Technology Base and Talents Special Project of Guangxi (Research Project of Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary

Diseases), No. AD17129025; 2017 Medical and Health Self-financing Project of Guangxi, No. Z20170224.

Corresponding author: Zan-Song Huang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Guangxi Clinical Medical Research Center for Hepatobiliary Diseases, No. 18, Zhongshan Road, Baise 533000, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 1019846481@qq.com

Received: 2019-09-09

Revised: 2019-09-26

Accepted: 2019-10-16

Published online: 2019-11-08

### Abstract

Cell signal transduction refers to the process by which a signal molecule induces signal transduction in a cell by stimulating the cell membrane or intracellular receptor, thereby affecting the biological function of the cell. In recent years, studies have found that the activation or inhibition of certain cell signal transduction pathways plays an important role in the development and progression of hepatocellular carcinoma. This article will review the recent research progress in the understanding of the role of some common signal transduction pathways in hepatocellular carcinoma.

Key Words: Signal transduction; Hepatocellular carcinoma; Mechanism

Chen C, Yang Z, Huang ZS. Progress in research on association between cell signal transduction pathways and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(21): 1330-1338  
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1330.htm>  
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i21.1330>

### 摘要

细胞信号转导是指信号分子通过刺激胞膜或者胞内受体, 引起细胞内发生信号转导, 从而影响细胞生物

学功能的过程. 近年来研究发现, 某些细胞信号转导通路的激活或者抑制在肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞的发生、发展中起着重要推动作用. 本文将对近年来有关HCC的热门细胞信号转导通路的研究进行综述.

**关键词:** 信号转导; 肝癌; 发生机制

**核心提要:** 近年来, 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的分子生物学研究取得许多新的成果, 尤其是发现某些细胞信号转导通路的激活或者抑制在HCC细胞的发生、发展中起着重要推动作用, 本文综述了近年来HCC中信号转导通路的最新研究进展, 探讨其作用机制及与HCC的相关性.

陈椿, 杨哲, 黄赞松. 细胞信号转导通路与肝癌相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(21): 1330-1338

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i21/1330.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i21.1330>

## 0 引言

原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)简称肝癌, 是全球导致死亡的第二大癌症, 据统计, 2015年全球HCC新发病例85.4万, 其中我国新发HCC病例数37万, 居全国恶性肿瘤发病数第4位, 发病率为26.92/10万, 其中男性发病率大于女性发病率<sup>[1,2]</sup>. 由于HCC发病隐匿, 早期无明显症状, 大多数HCC患者就诊时已发展至晚期, 虽然目前现有的治疗手段包括手术、介入、放疗、化疗在一定程度上能延缓HCC的发生、发展<sup>[3]</sup>, 但往往疗效较差, 且预后不佳, 严重影响了国民身体健康以及加重国家经济负担. 目前已知, 在各种致癌因素作用下(如乙肝病毒、酒精、黄曲霉素、遗传因素等), HCC的发生呈现为肝细胞损伤、变性、纤维化, 进而癌变的多阶段复杂过程. 从分子生物学的角度看, HCC是正常细胞转化为变异的、细胞增殖失控和具有侵袭性的恶性肿瘤细胞, 或者是原癌基因激活与抑癌基因异常表达共同作用的最终结果<sup>[4]</sup>. 近年来研究表明<sup>[5-7]</sup>, 信号转导通路可以通过调控原癌基因和抑癌基因表达, 影响细胞增殖周期、肿瘤血管生成、促进细胞凋亡等多个方面在HCC中发挥作用. 故探讨HCC细胞中细胞信号转导通路作用机制, 将对HCC的预防及治疗具有重要意义, 本文将对近年来有关HCC的细胞信号转导通路的研究做一综述.

## 1 丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路, 普遍存在于真核细胞内, 主要介导细胞外刺激信号, 如细胞因子、神经递质、激素等从

细胞表面传导到细胞核内部, 与细胞的增殖、凋亡、自噬等生理过程密切相关, 是生物体内重要的信号转导通路之一.

目前在哺乳动物细胞中发现的MAPK信号转导通路主要有5条: 细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal regulated protein kinase1/2, ERK1/2)、Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、大丝裂素活化蛋白激酶1(big map kinase 1, BMK1)、p38MAPK(p38 mitogen-activated protein kinase)以及ERK3/4通路<sup>[8]</sup>. 其中ERK1/2, JNK, p38MAPK这三条信号转导通路研究最多, 有研究<sup>[9]</sup>表明, 各种HCC致病因素如肝炎病毒、酒精、化学致癌物等能异常激活MAPK信号转导通路, 从而促进HCC的发生、发展、转移以及肿瘤血管形成, 其中ERK信号转导通路主要参与HCC发生、增殖、转移以及肿瘤血管形成, JNK信号转导通路主要参与细胞的增殖、分化、凋亡等过程, p38MAPK信号转导通路主要参与细胞凋亡过程.

**1.1 ERK1/2信号转导通路** 该通路激活是RAS/RAF/MEK/ERK信号级联反应的过程, 首先受多种细胞外信号刺激, 属于小分子GTP酶超家族的RAS-GTP直接与RAF结合并将其激活, 活化后的RAF进一步磷酸化MEK, 后者激活ERK1/2, 这一过程将细胞外信号传递到细胞核内, 促使细胞增殖、迁移和微血管形成<sup>[10]</sup>.

目前可以在90%HCC组织中发现RAS/RAF/MEK/ERK信号转导通路被激活的现象<sup>[11]</sup>. Ras作为一种癌基因, 有研究发现<sup>[12]</sup>在Ras癌基因诱导的转基因小鼠肝肿瘤组织中, ERK蛋白表达较其他组织明显升高, 提示Ras的活化刺激了ERK信号转导通路. 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶4(serine/threonine protein kinase, STK4)对HCC侵袭、生长及转移具有促进作用, 赵小丽等<sup>[13]</sup>发现其机制可能是通过激活MAPK信号转导通路中的p-ERK蛋白表达, 进一步促进细胞因子的表达, 从而提高HCC细胞的增殖和侵袭能力.

**1.2 JNK信号转导通路** JNK主要有三种亚型: JNK1, JNK2, JNK3. JNK1和JNK2分布在所有细胞中, 而JNK3主要分布在脑, 心脏和睾丸细胞中<sup>[14]</sup>. 细胞因子、生长因子、物理、化学应激等多种因素刺激作用下, 顺序激活MAP3K, MKK4和MKK7, 然后磷酸化JNK, 活化的JNK使c-JUN, ATF2, P53等转录因子磷酸化, 诱导形成转录因子激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1), 进而调控细胞增殖、分化、凋亡<sup>[15]</sup>.

蒙丽恒等<sup>[16]</sup>研究发现晚期糖基化终末产物与其受体结合能激活JNK信号转导通路, 并在2型糖尿病合并HCC患者的癌组织中发现MKK7, JNK1高表达, 提示JNK信号转导通路的激活可能促进2型糖尿病患者HCC



的发生、发展. 同时还有研究<sup>[17]</sup>发现在31例HCC样本中, 有55%活化的JNK1表达水平增高, 且与肿瘤大小、包膜有关, 提示JNK1活化促进HCC细胞增殖.

**1.3 p38 MAPK信号转导通路** p38 MAPK家族有4个亚型p38 $\alpha$ , p38 $\beta$ , p38 $\gamma$ 和p38 $\delta$ , 其中p38 $\alpha$ 最常见. 多种细胞因子和环境应激可激活并诱导p38 MAPK中酪氨酸和苏氨酸位点双磷酸化, 活化的p38 MAPK进入细胞核调节转录因子的活性.

除了在应激反应中的作用, 最近的研究<sup>[18]</sup>表明p38 MAPK还在介导细胞凋亡和生长抑制信号的通路中发挥作用. 孟燕等<sup>[19]</sup>研究发现, 在HCC中存在缺氧微环境, 适应缺氧成为HCC发生发展的重要过程. 在缺氧条件下, HCC细胞会通过下调p38 MAPK mRNA及p38 MAPK, P-p38MAPK蛋白的表达从而抑制细胞凋亡, 即通过抑制p38 MAPK信号转导通路抑制HCC细胞的凋亡. Song等<sup>[20]</sup>发现多环芳香烃能促进HCC HepG2细胞miRNA-181的表达, 抑制p38 MAPK信号转导通路, 从而抑制癌细胞的凋亡, 促进HCC的持续增殖. 上述研究都从反向证明了p38 MAPK信号转导通路的激活会促进HCC的凋亡.

## 2 Hippo信号转导通路

Hippo信号转导通路是首先在果蝇体内中发现的一条高度保守的信号转导通路, 以果蝇激酶Hippo命名, 其核心分子包括Hpo、Sav、Wts、Mats, 在人类细胞中有对应的同源类似物, 分别为哺乳动物STE20蛋白激酶家族1/2(MST1/2)、萨尔瓦多家族1(SAV1)、大肿瘤抑制基因1/2激酶(LATS1/2)和MOB激酶激活物1A/1B(MOB1A/1B). 转录共激活因子相关蛋白(yes-associated protein, YAP)是Hippo信号转导通路下游效应分子, 被认为是一种癌基因<sup>[21]</sup>. 当YAP处于活性状态时, 它们转移到细胞核内结合TEAD转录因子家族, 诱导多种参与细胞增殖、生存和迁移的基因表达, 如CyclinD1、cyclinE及CTGF等<sup>[22,23]</sup>.

Wu等<sup>[24]</sup>研究发现, YAP表达与HBV阳性HCC样本中的乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBX)表达呈正相关, 提示HBX能促进YAP转录和表达, 这可能是乙型肝炎致癌机制之一. Wu等<sup>[25]</sup>研究发现, 肝细胞癌YAP阳性表达率比肝细胞癌高, 高YAP表达与肿瘤大小、肝硬化、血管侵犯、肝内转移有密切联系. Li等<sup>[26]</sup>研究发现, YAP阴性的HCC患者行肝移植术后的无病生存率显著高于YAP阳性的, 且分析发现YAP是HCC肝移植术后肿瘤复发的独立预后指标.

Hippo信号转导通路核心作用就是让YAP失活, 当MST1/2在SAV1和MOB1A/1B辅助下依次磷酸化

LATS1/2时, 活化的LATS1/2能抑制YAP进入细胞核内发挥作用. Wang等<sup>[27]</sup>发现HCC组织中YAP水平与LATS1水平呈负相关, 且与正常组织相比, HCC组织中表达的YAP水平显著升高, 提示YAP活性下降进一步促进HCC形成. Lu等<sup>[28]</sup>研究发现, MST1/2功能均失活的突变小鼠肝脏进行性增大, 长期监测可发现多个肿瘤病灶, 在Sav1功能失活的小鼠上也出现类似的结果, 证明了MST1/2要靠Sav1介导才可以活化, 而且肝细胞的恶性增殖与MST1/2和 Sav1失活有关.

## 3 Notch信号转导通路

Notch信号转导通路与肝脏发育、损伤修复、纤维化密切相关, 在慢性损伤作用下, 促进病理性修复过程, 导致肝纤维化、结构破坏和HCC发生<sup>[29]</sup>.

人类Notch信号转导通路由受体(Notch1-4)、配体(Jag1、2, DLL1、3、4)、细胞内效应分子(CSL-DNA结合蛋白)组成. 经典的Notch信号通路激活途径由两个相邻细胞的Notch受体与配体相互作用而激活, 由 $\gamma$ -分泌酶复合体酶和各种辅助因子裂解释放Notch受体的胞内结构域(the intracellular domain of Notch, ICN)至胞质中, 随后转运到细胞核中与CSL-DNA蛋白的结合使CSL蛋白由转录抑制物转变为转录激活物, 激活靶基因的转录, 发挥其在细胞增殖、分化、凋亡中的重要调节作用<sup>[30]</sup>, 影响多个器官的发育和功能.

同时, Notch信号转导通路在调控HCC的侵袭、转移等方面也发挥重要作用. Banerjee等<sup>[31]</sup>研究发现, Notch1和Jag-1在HCC组织中的表达明显高于癌旁和正常组织, 且Notch信号转导通路与肿瘤的淋巴结转移、静脉侵犯和肿瘤分化程度密切相关. Sun等<sup>[32]</sup>研究显示HCC细胞中Notch1突变率比正常组织高, Notch信号转导通路相关分子在超过80%的HCC组织中高表达, 明确了Notch1等相关信号蛋白在HCC早期诊断中的价值. 胡广军等<sup>[33]</sup>使用Notch信号转导通路阻断剂能显著降低HCC细胞在Transwell小室中迁移侵袭能力, 说明通过阻断Notch信号转导通路能有效抑制HCC细胞的侵袭迁移过程, 其机制可能是通过调节下游相关蛋白的表达抑制HCC细胞的转移和侵袭. 杨永光等<sup>[34]</sup>发现Notch3在HCC组织中明显高表达, 当沉默HCC QGY7701细胞Notch3表达后, HCC细胞侵袭转移能力明显减弱, 提示Notch3与HCC发生密切相关, 并参与HCC侵袭及转移. 张勇等<sup>[35]</sup>研究显示HCC患者中Notch1阳性表达率与HCC分化程度、卫星灶、门静脉癌栓、淋巴结转移、AJCC分期呈正相关, 说明Notch1参与了HCC的发展、浸润及转移, 对患者预后生存具有独立预测作用.



#### 4 Wnt信号转导通路

Wnt信号转导通路在胚胎形成、细胞增殖、分化和血管生成中起着重要作用。目前发现的Wnt信号转导通路主要分为经典Wnt途径和非经典Wnt途径, 经典Wnt途径也称为Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 其中 $\beta$ -连接蛋白( $\beta$ -catenin)是HCC发生发展转移的关键因子, 由CTNNB1突变基因编码<sup>[36]</sup>。当Wnt蛋白与卷曲蛋白(frizzled, FZL)和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(lipoprotein receptor-related protein 5/6, LRP5/6)结合后, 引起由结肠腺瘤样息肉病蛋白(adenomatous polyosis coli, APC)、糖原合成酶激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )、轴蛋白(axin)组成的GSK3 $\beta$ -APC-Axin蛋白酶体复合物裂解, 导致 $\beta$ -catenin在细胞质内积累并转移至细胞核内, 与cAMP应答元件结合因子结合蛋白(cyclic AMP response element binding factor binding protein, CBP)及T细胞转录因子/淋巴样增强因子(TCF/LEF)结合, 参与下游有关细胞增殖、迁移、细胞周期调控靶基因的转录, 其过表达诱导肿瘤的发生<sup>[37]</sup>。相反, 在正常生理情况下, GSK3 $\beta$ -APC-Axin蛋白酶体复合物磷酸化 $\beta$ -catenin并将其降解, 维持细胞内 $\beta$ -catenin稳定。

闪海霞等<sup>[38]</sup>研究发现 $\beta$ -catenin在HCC细胞的胞浆和细胞核内聚集高表达, 同时其异常表达与HCC是否合并肝硬化、肿瘤大小、术后复发、转移等具有密切联系。同时,  $\beta$ -catenin高表达也与CTNNB1突变基因有关, 研究<sup>[39]</sup>发现1/3的HCC中有CTNNB1突变基因, 导致了 $\beta$ -catenin过表达, 促进HCC发生。HCV可以通过诱导miR-155表达激活Wnt信号, 导致 $\beta$ -catenin在核内积聚促进肝细胞增殖, 从而诱导HCC发生<sup>[40]</sup>。还有研究<sup>[41,42]</sup>发现Wnt3蛋白在大多数HCC组织中呈现高表达, 某些miRNAs可通过下调Wnt3表达抑制HCC的增殖和转移, 如miR-1247-5<sup>[43]</sup>等, 这都提示了Wnt蛋白与HCC发生有关。

但值得注意的是, 不是所有Wnt蛋白家族成员都促进HCC发生发展, 如目前已知的Wnt5a在HCC组织中低表达, 且Wnt3蛋白表达呈负相关<sup>[44]</sup>, 其机制可能通过非经典Wnt信号途径起作用<sup>[45]</sup>, 提示Wnt5a对HCC发生有抑制作用。同时, APC在体内负性调节 $\beta$ -catenin水平, 对维持 $\beta$ -catenin水平有重要作用, 编码的APC基因在HCC中高度突变。一项分析显示<sup>[46]</sup>, APC基因启动子甲基化与HCC风险强关联。另有研究<sup>[47,48]</sup>指出, 在HCC组织中APC基因启动子高度甲基化, 突变的APC基因无法编码APC蛋白, 致使APC蛋白表达下降,  $\beta$ -catenin水平升高, 诱导HCC发生。还有研究<sup>[49]</sup>发现, LncRNA-H19能抑制HCC细胞HepG2的增殖, 促进HepG2细胞凋亡, 其机制可能与抑制Wnt信号通路有关<sup>[50]</sup>。综上所述, 研究抑

制经典Wnt/ $\beta$ -catenin信号转导通路的靶向药物可以为HCC靶向治疗提供方向。

#### 5 核转录因子- $\kappa$ B信号转导通路

慢性病毒性肝炎是导致HCC发生的主要病因, 由肝炎演变成HCC的长期慢性炎症过程中, 核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)信号转导通路是促进HCC形成的重要环节。

NF- $\kappa$ B信号转导通路是一条高度保守的进化通路, 首先在黑腹果蝇中发现, 在免疫和炎症反应的调节中起关键性作用, 人NF- $\kappa$ B家族由5个亚基组成: p50、p52、cRel、p65(也称为RelA)和RelB, 分别由NFKB1、NFKB2、REL、RELA和RELB基因编码<sup>[51]</sup>。各亚基之间可组合成同源或异源二聚体发挥作用, 其中最常见的是NF- $\kappa$ B二聚体是p65与p50组成的异源二聚体<sup>[52]</sup>。NF- $\kappa$ B抑制因子(inhibitor of kappaB, I $\kappa$ B)是一类NF- $\kappa$ B抑制蛋白, 其家族成员包括I $\kappa$ B $\alpha$ 、I $\kappa$ B $\beta$ 、I $\kappa$ B $\lambda$ 、I $\kappa$ B $\epsilon$ 、I $\kappa$ BNS、Bcl-3、I $\kappa$ B $\zeta$ , 在无外界信号激活情况下, I $\kappa$ B $\alpha$ 与NF- $\kappa$ B结合, 阻碍其进入细胞核内与DNA结合<sup>[53]</sup>。经典NF- $\kappa$ B信号转导通路激活途径在炎症反应中最常见, 在病毒、细菌脂多糖、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白介素(interleukin, IL)-1等各种炎症因子的刺激下, 激活I $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK), 活化的IKK将I $\kappa$ B两个丝氨酸残基(Ser32和Ser36)磷酸化, 使其通过泛素酶途径降解, 游离的NF- $\kappa$ B进入细胞核, 激活下游基因转录。

顾星等<sup>[54]</sup>从鼠肝细胞恶性转化模型中研究发现, 在肝细胞进展到HCC过程中, 该通路关键分子NF- $\kappa$ B和TNF $\alpha$ 表达呈进行性增加, 从良性肝病到HCC患者的血清NF- $\kappa$ B、TNF $\alpha$ 表达水平显著增加, 其临床病理学特征显示两者表达与HBV感染显著相关, 提示NF- $\kappa$ B通路参与HCC发生、发展关系十分密切。同时, NF- $\kappa$ B信号转导通路不仅参与HCC自身免疫和慢性炎症, 还有HCC转移有关。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是降解细胞外基质的重要物质, 在肿瘤的侵袭转移中起关键作用, Tang等<sup>[55]</sup>通过实验发现, 14-3-3 $\beta$ 蛋白在HCC组织中过表达可激活NF- $\kappa$ B信号通路, 从而进一步上调MMP-2和MMP-9的表达, 促进HCC的转移, 提示在治疗上可通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路激活从而抑制HCC转移。长期大量饮酒被认为是HCC的重要危险因素, 与HCC的进展和转移有关, 其机制可能与激活NF- $\kappa$ B信号通路, 从而导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)过表达, 促进HCC侵犯和转移<sup>[56]</sup>。

## 6 VEGF信号转导通路

VEGF信号转导通路是刺激肿瘤血管生成的重要通路, 首先由Ferrara和Henzel教授在牛垂体滤泡细胞中发现, 目前发现其家族成员包括VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E和胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF). VEGF通过与VEGF受体(VEGF receptor, VEGFR)结合发挥作用, VEGFR属于酪氨酸蛋白激酶家族, 主要包括3种类型: VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3. VEGFR-1和VEGFR-2主要表达在血管内皮细胞, 而VEGFR-3主要表达在淋巴细胞内<sup>[57]</sup>.

当HCC迅速生长时, 需要大量的氧气和营养物质供应, 此时肿瘤血管生成不能满足HCC生长需要, 从而形成缺氧的微环境. 缺氧是肿瘤血管生成的关键微环境因子, 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)的同分异构体 HIF-1 $\alpha$ 和HIF-1 $\beta$ 二聚化形成转录因子结合到VEGF基因, 诱导VEGF转录和翻译, 活化的VEGF结合到VEGFR-1和VEGFR-2, 激活多条信号转导通路, 促使细胞增殖和迁移、新生血管形成<sup>[58,59]</sup>. 杨涛等<sup>[60]</sup>研究发现, HCC组织中HIF-1 $\alpha$ 和VEGF高度表达, 且两者间呈正相关, 与肿瘤分期、转移密切相关, 证实了HIF-1诱导VEGF表达. 王育蓉等<sup>[61]</sup>发现HCC细胞中的转录因子Sp1和VEGF表达在低氧后随着时间推移逐渐升高, 说明低氧可能通过促进核转录因子Sp1表达, 进而促进VEGF转录. 淋巴结转移也是HCC转移的重要形式, VEGF-C是HCC淋巴结转移的独立危险因素<sup>[62]</sup>, VEGF-C与受体VEGFR-3结合促进癌周淋巴管形成, 导致HCC淋巴转移<sup>[63]</sup>. 还有研究表明<sup>[64-66]</sup>, 通过下调VEGF表达, 可以明显抑制HCC细胞的增殖, 提示可以通过研究VEGF信号通路抑制剂, 为HCC靶向治疗提供方向. 目前, 针对阻断VEGFR的新型靶向药物索拉非尼已经广泛应用于临床, 为广大HCC晚期的患者带来福音, 临床研究显示, 搭配传统化疗药物联合使用能有效改善HCC患者病情, 提高患者生存率<sup>[67]</sup>.

## 7 PI3K/Akt/mTOR信号转导通路

PI3K/Akt/mTOR信号转导通路包括磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)又称为Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR), 其在细胞生长、代谢、存活、转移和对化疗耐药等许多重要细胞过程发挥重要调控作用. PI3K由p110催化亚基和p85调节亚基组成, 当其受到各类生长因子如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), RTK, c-Met等激活时, 在细胞膜上磷酸化磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸(phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP2)产生第二信

使磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸(phosphatidylinositol-3, 4, 5-bisphosphate, PIP3). Akt是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 包括Akt1、Akt2、Akt3. 活化后的PIP3将其募集到细胞膜上, 由磷酸肌醇依赖蛋白激酶1磷酸化激活, 进一步激活下游效应分子mTOR.

mTOR是一种高度保守的蛋白激酶, 包括两个蛋白复合物mTORC1和mTORC2, mTOR1通过调节p70核糖体蛋白S6激酶1和真核翻译因子4e结合蛋白1诱导蛋白合成和细胞生长<sup>[68]</sup>. PTEN是该通路的抑癌基因, 可以通过将PIP3去磷酸化负性调节Akt活性<sup>[69]</sup>. 大量研究<sup>[70]</sup>表明, HCC患者中PI3K/Akt/mTOR信号通路频繁激活, 约有半数的HCC PTEN失活和mTOR高表达. Bassallu等<sup>[71]</sup>研究发现, 50例HCC患者中全部都有PI3K表达, 有30% mTOR表达阳性, 56% PTEN基因缺失. 同样的, 于慧敏等<sup>[72]</sup>研究发现, 约71% HCC组织的AKT表达, 77% mTOR表达, 两者表达率显著高于癌旁组织, 并呈现正相关关系. 乙型肝炎病毒也可能通过激活PI3K/Akt/mTOR信号转导通路促进HCC形成, 研究发现<sup>[73]</sup>HBX在促进HCC细胞增殖的同时也上调PI3K及AKT表达. 所有这些研究都提示PI3K/Akt/mTOR通路的激活可能在功能上促进HCC的进展. 目前, PI3K/Akt/mTOR在HCC中通路广泛激活的细胞机制尚未完全清楚. 然而, 上游受体激酶的激活被认为是一个关键的机制, 其中包括肝细胞生长因子受体(cellular-mesenchymal to epithelial transition factor, c-Met)和EGFR等过表达, 研究发现<sup>[74]</sup>, 约80%的HCC患者c-Met过表达, 同样, 有约50% EGFR表达阳性<sup>[75]</sup>. c-Met和EGFR通过与其配体结合后激活包括PI3K/Akt/mTOR在内的其他信号转导通路介导HCC发生, 近年来, 一种作用于EGFR的新型酪氨酸酶抑制剂拉帕替尼被证实存在HBX上存在敏感点<sup>[76]</sup>, 这为进行大规模的临床试验提供了依据. 而c-Met的特异性抑制剂Tivantinib目前临床试验较少.

## 8 Hedgehog信号转导通路

Hedgehog信号转导通路在研究果蝇时发现的一条高度保守的细胞信号通路, 该通路在胚胎发育过程中起了关键性作用, 参与细胞生长、分化、血管形成等生理过程<sup>[77]</sup>. 人类Hedgehog通路由配体、跨膜蛋白受体、核转录因子三部分组成, 配体是一种分泌性糖蛋白, 分别为Sonic Hedgehog(SHH)蛋白、Indian Hedgehog(IHH)蛋白和Desert Hedgehog(DHH)蛋白, 在人体分布和研究最多是SHH蛋白; 跨膜蛋白受体由Patched(PTCH)受体和Smoothened(SMO)蛋白组成<sup>[78]</sup>; 核转录因子由Glioma(Gli)蛋白家族组成, 分为Gli1、Gli2、Gli3, 激活后的Gli1和Gli2进入细胞核内参与转录激活, 而Gli3抑

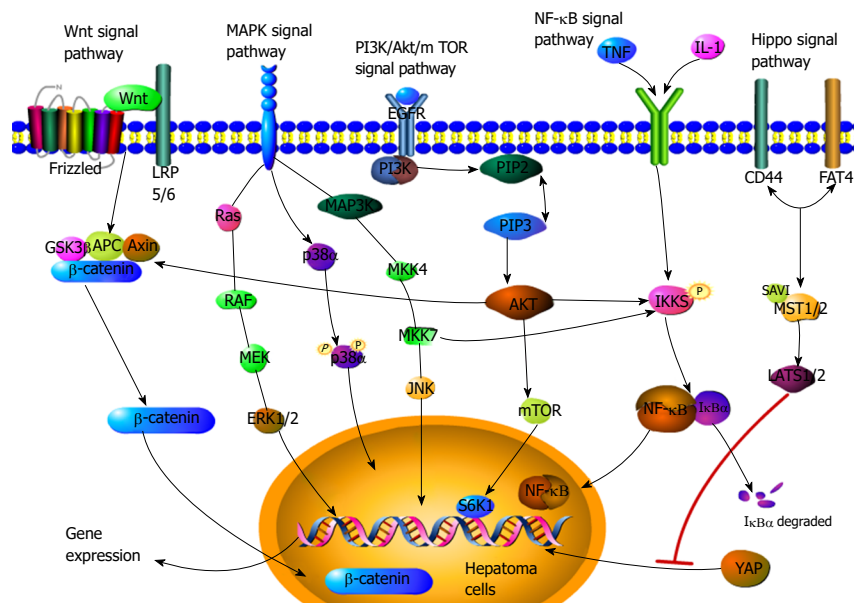


图1 部分肝癌信号转导通路间的相互联系。MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; NF-κB: 核转录因子-κB; TNF: 肿瘤坏死因子; IL: 白介素; LRP: 脂蛋白受体相关蛋白; EGFR: 表皮生长因子受体。

制转录<sup>[79]</sup>。正常情况下, Hedgehog信号通路处于未激活状态, 细胞和组织中缺乏SHH配体, 此时PTCH通过与SMO结合, 抑制SMO蛋白活性, 从而抑制靶基因的转录。当受到外来刺激信号或者细胞受损时, 细胞通过旁分泌或者自分泌形式释放SHH配体与PTCH结合, 解除对SMO蛋白对Gli的抑制作用, 激活Gli进入细胞核内继而激活下游靶基因启动转录过程。

研究发现<sup>[80]</sup>, 肝脏在损伤状态下激活Hedgehog信号通路, 启动纤维化修复, 引起肝硬化甚至HCC的发生。SHH作为启动激活配体, 有多项研究发现<sup>[81-83]</sup>, SHH在HCC组织和细胞中呈现高表达, 且与预后相关, 使用SHH配体阻断剂或者敲除SHH基因可有效抑制HCC细胞生长并诱导细胞凋亡。此外, 研究表明<sup>[84,85]</sup>通路下游的Gli蛋白家族Gli1和Gli2可能通过促进细胞上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)和上调MMPs表达促进HCC侵袭和转移, 这与其他信号转导通路机制是类似的, Gli也可作为评估HCC预后的一项重要指标。以上研究都进一步证实了Hedgehog信号通路激活在促进HCC增殖和转移方面发挥重要作用。

## 9 结论

综上所述, HCC是一个多因素参与, 多途径形成的复杂病理发展过程。过去有大量研究已发现许多信号通路参与了HCC形成的调控, 本文初步探讨了MAPK, Hippo, Notch, Wnt, NF-κB, VEGF和PI3K/Akt/mTOR, Hedgehog这八条信号通路与HCC的相关性。正常情况下, 大部分信号通路都正常控制着肝细胞的自我更新和生理活动,

当各种致病因素激活或者抑制这些信号通路时, 它们就会在影响HCC细胞增殖、侵袭、转移、凋亡等方面发挥着不同作用。然而实际上细胞中的信号转导通路网络异常复杂, 不仅受单个信号蛋白分子的调控, 还可能受到多个信号蛋白或信号通路网络的调控(图1)。因此, 随着分子生物学研究的深入和技术发展, 笔者认为今后HCC信号转导通路的研究工作重点, 可能是进一步深入地研究各个信号转导通路在肿瘤发生发展中的具体分子机制, 同时探讨各信号分子之间的相互联系以及在HCC形成过程中的共同作用。相信这样的研究将有助于我们进一步了解HCC的发生发展机制以及发掘更多潜在的HCC靶向治疗途径, 为其治疗靶点提供新的科学依据, 更好地指导我们的临床工作。

## 10 参考文献

- 1 朱笑生, 刘文超. 原发性肝癌全球流行情况和危险因素的新进展. 现代肿瘤医学 2018; 26: 2297-2301 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.14.039]
- 2 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 顾秀瑛, 魏文强, 赫捷. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析. 中华肿瘤杂志 2019; 41: 19-28 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005]
- 3 黄赞松, 仇仪英, 周喜汉. 原发性肝癌现代医学治疗的研究进展. 医学综述 2012; 18: 4169-4172
- 4 杨雪梅, 文彬, 孙海涛, 陈冠新, 孙嘉玲, 陈炜聪, 贺松其. 肝癌前病变与肝卵圆细胞上皮间质转化的相关研究进展. 广东医学 2018; 39: 2236-2239 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-9448.2018.14.038]
- 5 杨哲, 李建基, 黄赞松. 原发性肝癌靶向药物治疗试验与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 450-458 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i7.450]
- 6 李建基, 杨哲, 黄赞松. 原发性肝癌分子靶向治疗基础与临床研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27: 643-650 [DOI: 10.11569/wjcd.v27.i10.643]



- 7 黄桂柳, 冯巍巍, 黄赞松, 周喜汉, 覃月秋. 苦参素通过线粒体凋亡通路影响肝癌耐药细胞株HepG2/ADM化学治疗的耐药性. *中华肝脏病杂志* 2019; 27: 216-218 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2019.03.010]
- 8 Akasaka E, Takekoshi S, Horikoshi Y, Toriumi K, Ikoma N, Mabuchi T, Tamiya S, Matsuyama T, Ozawa A. Protein oxidative damage and heme oxygenase in sunlight-exposed human skin: roles of MAPK responses to oxidative stress. *Tokai J Exp Clin Med* 2010; 35: 152-164 [PMID: 21319047]
- 9 次旦旺久, 林坤, 卢再鸣, 赵相轩, 王晓明. MAPK信号通路在肝癌发生发展及治疗中的作用. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 1810-1813 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.09.040]
- 10 Delire B, Stärkel P. The Ras/MAPK pathway and hepatocarcinoma: pathogenesis and therapeutic implications. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 609-623 [PMID: 25832714 DOI: 10.1111/eci.12441]
- 11 Kim JS, Choi GH, Jung Y, Kim KM, Jang SJ, Yu ES, Lee HC. Downregulation of Raf-1 kinase inhibitory protein as a sorafenib resistance mechanism in hepatocellular carcinoma cell lines. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018; 144: 1487-1501 [PMID: 29858683 DOI: 10.1007/s00432-018-2672-y]
- 12 刘洪琪, 李宪忠. 肝癌细胞下调IGF-1活性因子对Ras癌基因诱导小鼠肝肿瘤影响分析. *重庆医学* 2018; 47: 2773-2776 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.21.003]
- 13 赵小丽, 高鹏, 刘俊华, 周凤蕊, 王佳乐, 李广明. MST4表达对MHCC97H肝癌细胞细胞因子、ERK蛋白、p-ERK蛋白表达的影响及其意义. *天津医科大学学报* 2019; 25: 124-127
- 14 Seki E, Brenner DA, Karin M. A liver full of JNK: signaling in regulation of cell function and disease pathogenesis, and clinical approaches. *Gastroenterology* 2012; 143: 307-320 [PMID: 22705006 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.004]
- 15 Wang SN, Lee KT, Tsai CJ, Chen YJ, Yeh YT. Phosphorylated p38 and JNK MAPK proteins in hepatocellular carcinoma. *Eur J Clin Invest* 2012; 42: 1295-1301 [PMID: 23033928 DOI: 10.1111/eci.12003]
- 16 蒙丽恒, 黄耀, 徐梦婕, 周嘉, 李励, 秦映芬. 2型糖尿病合并肝癌患者癌组织RAGE、MKK7、JNK1表达变化及意义. *山东医药* 2017; 57: 1-4 [DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.08.001]
- 17 Chang Q, Zhang Y, Beezhold KJ, Bhatia D, Zhao H, Chen J, Castranova V, Shi X, Chen F. Sustained JNK1 activation is associated with altered histone H3 methylations in human liver cancer. *J Hepatol* 2009; 50: 323-333 [PMID: 19041150 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.037]
- 18 Koul HK, Pal M, Koul S. Role of p38 MAP Kinase Signal Transduction in Solid Tumors. *Genes Cancer* 2013; 4: 342-359 [PMID: 24349632 DOI: 10.1177/1947601913507951]
- 19 孟燕, 魏娟, 曹风军. 缺氧对人肝癌HepG2细胞凋亡及p38MAPK通路的影响. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 3700-3703 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.23.003]
- 20 Song MK, Park YK, Ryu JC. Polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH)-mediated upregulation of hepatic microRNA-181 family promotes cancer cell migration by targeting MAPK phosphatase-5, regulating the activation of p38 MAPK. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 273: 130-139 [PMID: 23993976]
- 21 Liu AM, Xu MZ, Chen J, Poon RT, Luk JM. Targeting YAP and Hippo signaling pathway in liver cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 855-868 [PMID: 20545481 DOI: 10.1517/14728222.2010.499361]
- 22 Meng Z, Moroishi T, Guan KL. Mechanisms of Hippo pathway regulation. *Genes Dev* 2016; 30: 1-17 [PMID: 26728553 DOI: 10.1101/gad.274027.115]
- 23 钟杰, 郑进方, 周开伦, 李灼日. Hippo信号通路在肝癌中的研究进展. *中国热带医学* 2015; 15: 251-253
- 24 Wu Y, Zhang J, Zhang H, Zhai Y. Hepatitis B virus X protein mediates yes-associated protein 1 upregulation in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett* 2016; 12: 1971-1974 [PMID: 27602122 DOI: 10.3892/ol.2016.4885]
- 25 Wu H, Liu Y, Jiang XW, Li WF, Guo G, Gong JP, Ding X. Clinicopathological and prognostic significance of Yes-associated protein expression in hepatocellular carcinoma and hepatic cholangiocarcinoma. *Tumour Biol* 2016; 37: 13499-13508 [PMID: 27465555 DOI: 10.1007/s13277-016-5211-y]
- 26 Li H, Wang S, Wang G, Zhang Z, Wu X, Zhang T, Fu B, Chen G. Yes-associated protein expression is a predictive marker for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Dig Surg* 2014; 31: 468-478 [PMID: 25632982 DOI: 10.1159/000370252]
- 27 Wang C, Zhu ZM, Liu CL, He XJ, Zhang HY, Dong JH. Knockdown of yes-associated protein inhibits proliferation and downregulates large tumor suppressor 1 expression in MHCC97H human hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2015; 11: 4101-4108 [PMID: 25625370 DOI: 10.3892/mmr.2015.3257]
- 28 Lu L, Li Y, Kim SM, Bossuyt W, Liu P, Qiu Q, Wang Y, Halder G, Finegold MJ, Lee JS, Johnson RL. Hippo signaling is a potent in vivo growth and tumor suppressor pathway in the mammalian liver. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 1437-1442 [PMID: 20080689 DOI: 10.1073/pnas.0911427107]
- 29 Geisler F, Strazzabosco M. Emerging roles of Notch signaling in liver disease. *Hepatology* 2015; 61: 382-392 [PMID: 24930574 DOI: 10.1002/hep.27268]
- 30 Huang Q, Li J, Zheng J, Wei A. The Carcinogenic Role of the Notch Signaling Pathway in the Development of Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer* 2019; 10: 1570-1579 [PMID: 31031867 DOI: 10.7150/jca.26847]
- 31 Banerjee D, Hernandez SL, Garcia A, Kangsamaksin T, Sbiroli E, Andrews J, Forrester LA, Wei N, Kadenhe-Chiweshe A, Shawber CJ, Kitajewski JK, Kandel JJ, Yamashiro DJ. Notch suppresses angiogenesis and progression of hepatic metastases. *Cancer Res* 2015; 75: 1592-1602 [PMID: 25744722 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1493]
- 32 Sun L, Sun G, Yu Y, Coy DH. Is Notch Signaling a Specific Target in Hepatocellular Carcinoma? *Anticancer Agents Med Chem* 2015; 15: 809-815 [PMID: 25642981]
- 33 胡广军, 刘建中, 时玲玲, 陈辉, 孙清森. 阻断Notch信号通路对肝癌细胞迁移和COX-2蛋白表达的影响. *临床和实验医学杂志* 2018; 17: 132-134 [DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2018.02.007]
- 34 杨永光, 鲁才杰, 刘丽娟, 贺翊峰, 张剑, 林满洲, 李明意. Notch3通过Wnt/ $\beta$ -连环蛋白通路介导基质金属蛋白酶-2/基质金属蛋白酶-9调控肝癌侵袭转移. *中华实验外科杂志* 2018; 35: 655-658 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2018.04.018]
- 35 张勇, 王德盛, 周亮, 孙伟, 王建峰, 韩伟, 苟泽鹏, 祝普利. Notch1在肝癌组织中的表达情况及其临床意义. *中华消化外科杂志* 2013; 12: 378-382 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2013.05.013]
- 36 周威, 熊奇如. Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路重要分子及其靶基因在原发性肝癌中的作用机制. *肝胆外科杂志* 2013; 21: 150-155 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-4761.2013.02.025]
- 37 Khalaf AM, Fuentes D, Morshid AI, Burke MR, Kaseb AO, Hassan M, Hazle JD, Elsayes KM. Role of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in hepatocellular carcinoma, pathogenesis, and clinical significance. *J Hepatocell Carcinoma* 2018; 5: 61-73 [PMID: 29984212 DOI: 10.2147/JHC.S156701]
- 38 闪海霞, 朱幼芙, 范崇桂, 张怀宏. Wnt信号通路对肝细胞肝癌的影响. *广东医学* 2016; 37: 572-574
- 39 Dahmani R, Just PA, Perret C. The Wnt/ $\beta$ -catenin pathway as a therapeutic target in human hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 709-713 [PMID: 21778132 DOI: 10.1016/j.clinre.2011.05.010]
- 40 Zhang Y, Wei W, Cheng N, Wang K, Li B, Jiang X, Sun S. Hepatitis C virus-induced up-regulation of microRNA-155 promotes hepatocarcinogenesis by activating Wnt signaling.



- Hepatology 2012; 56: 1631-1640 [PMID: 22610915 DOI: 10.1002/hep.25849]
- 41 Bengochea A, de Souza MM, Lefrançois L, Le Roux E, Galy O, Chemin I, Kim M, Wands JR, Trepo C, Hainaut P, Scoazec JY, Vitvitski L, Merle P. Common dysregulation of Wnt/Frizzled receptor elements in human hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2008; 99: 143-150 [PMID: 18577996 DOI: 10.1038/sj.bjc.6604422]
  - 42 Kim M, Lee HC, Tsedensodnom O, Hartley R, Lim YS, Yu E, Merle P, Wands JR. Functional interaction between Wnt3 and Frizzled-7 leads to activation of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells. *J Hepatol* 2008; 48: 780-791 [PMID: 18313787 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.12.020]
  - 43 Chu Y, Fan W, Guo W, Zhang Y, Wang L, Guo L, Duan X, Wei J, Xu G. miR-1247-5p functions as a tumor suppressor in human hepatocellular carcinoma by targeting Wnt3. *Oncol Rep* 2017; 38: 343-351 [PMID: 28586038 DOI: 10.3892/or.2017.5702]
  - 44 Wang L, Yao M, Fang M, Zheng WJ, Dong ZZ, Pan LH, Zhang HJ, Yao DF. Expression of hepatic Wnt5a and its clinicopathological features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018; 17: 227-232 [PMID: 29709351 DOI: 10.1016/j.hbpd.2018.03.005]
  - 45 Bi L, Liu X, Wang C, Cao Y, Mao R, Li P, Geng M. Wnt5a involved in regulation of the biological behavior of hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 987-995 [PMID: 24696716]
  - 46 Liu M, Cui LH, Li CC, Zhang L. Association of APC, GSTP1 and SOCS1 promoter methylation with the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2015; 24: 470-483 [PMID: 25853848 DOI: 10.1097/CEJ.000000000000121]
  - 47 Xu B, Nie Y, Liu X, Feng S, Yang Z, Wang Z, Zheng Q, Luo X. Quantitative analysis of APC promoter methylation in hepatocellular carcinoma and its prognostic implications. *Oncol Lett* 2014; 7: 1683-1688 [PMID: 24765201 DOI: 10.3892/ol.2014.1951]
  - 48 Csepregi A, Röcken C, Hoffmann J, Gu P, Saliger S, Müller O, Schneider-Stock R, Kutzner N, Roessner A, Malfertheiner P, Ebert MP. APC promoter methylation and protein expression in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 579-589 [PMID: 17973119 DOI: 10.1007/s00432-007-0321-y]
  - 49 黎梨, 邓凤莲, 黄赞松, 廖俊, 李建基, 杨哲. 长链非编码RNA-H19调控人肝癌HepG2细胞增殖与凋亡. *右江民族医学院学报* 2019; 41: 15-19,25
  - 50 罗政莲, 张开炯, 覃英, 陶华林. 长链非编码RNA H19在肿瘤中的研究进展. *临床检验杂志* 2016; 34: 205-207 [DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2016.03.13]
  - 51 Luedde T, Schwabe RF. NF- $\kappa$ B in the liver--linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8: 108-118 [PMID: 21293511 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213]
  - 52 曾伟, 付文广, 雷正明. NF- $\kappa$ B信号通路调节肝再生研究进展. *现代医药卫生* 2016; 32: 3311-3313 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2016.21.018]
  - 53 赵运旺, 朱嘉宁. NF- $\kappa$ B信号通路研究进展. *甘肃科技* 2016; 32: 117-123,112 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-0952.2016.21.048]
  - 54 顾星, 姚敏, 王司晔, 时运, 董志珍, 邱历伟, 姚登福. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ /核因子- $\kappa$ B信号通路活化干预对肝癌细胞增殖的抑制作用. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 434-439 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.06.008]
  - 55 Tang Y, Lv P, Sun Z, Han L, Zhou W. 14-3-3 $\beta$  Promotes Migration and Invasion of Human Hepatocellular Carcinoma Cells by Modulating Expression of MMP2 and MMP9 through PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B Pathway. *PLoS One* 2016; 11: e0146070 [PMID: 26730736 DOI: 10.1371/journal.pone.0146070]
  - 56 Wang F, Yang JL, Yu KK, Xu M, Xu YZ, Chen L, Lu YM, Fang HS, Wang XY, Hu ZQ, Li FF, Kan L, Luo J, Wang SY. Activation of the NF- $\kappa$ B pathway as a mechanism of alcohol enhanced progression and metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2015; 14: 10 [PMID: 25622857 DOI: 10.1186/s12943-014-0274-0]
  - 57 Matsumoto T, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signal transduction. *Sci STKE* 2001; 2001: re21 [PMID: 11741095 DOI: 10.1126/stke.2001.112.re21]
  - 58 陈杰, 侯恩存. VEGF及其受体与肝细胞癌血管生成和抗血管治疗研究进展. *现代肿瘤医学* 2016; 24: 498-502 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.03.048]
  - 59 任勇军, 杨林, 翟昭华. VEGF在原发性肝癌介入治疗中的价值. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 1582-1587 [DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2010.15.011]
  - 60 杨涛, 贺小军, 谭凯, 杨振宇, 杜锡林. 肝癌组织中HIF-1 $\alpha$ 、VEGF表达水平及临床意义. *肝胆外科杂志* 2017; 25: 467-470
  - 61 王育蓉, 李艳艳, 卢仁隆. Sp1在低氧肝癌细胞血管内皮生长因子转录调控中的作用. *军事医学* 2017; 41: 572-575
  - 62 Xiang ZL, Zeng ZC, Tang ZY, Fan J, Sun HC, Wu WZ, Tan YS. [Nuclear accumulation of CXCR4 and overexpressions of VEGF-C and CK19 are associated with a higher risk of lymph node metastasis in hepatocellular carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2010; 32: 344-349 [PMID: 20723431]
  - 63 李易麟, 武晓彤, 黄波. VEGF-C/D及受体VEGFR-3与肝癌淋巴道转移的研究进展. *大连医科大学学报* 2016; 38: 402-406 [DOI: 10.11724/jdmu.2016.04.22]
  - 64 Pan Z, Zhuang J, Ji C, Cai Z, Liao W, Huang Z. Curcumin inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting VEGF expression. *Oncol Lett* 2018; 15: 4821-4826 [PMID: 29552121 DOI: 10.3892/ol.2018.7988]
  - 65 Yu HB, Zhang HF, Zhang X, Li DY, Xue HZ, Pan CE, Zhao SH. Resveratrol inhibits VEGF expression of human hepatocellular carcinoma cells through a NF-kappa B-mediated mechanism. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 1241-1246 [PMID: 21410066]
  - 66 赵海亮, 黄桂柳, 黄赞松, 周喜汉, 邓志华, 覃月秋. 苦参碱抑制人肝癌HepG2细胞增殖及其对VEGF、MMP-9表达的影响. *右江民族医学院学报* 2016; 38: 1-5 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5817.2016.01.001]
  - 67 方阳阳, 荆洪英. 紫杉醇联合索拉非尼治疗原发性肝癌的临床观察. *中国医学创新* 2019; 16: 68-71 [DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.23.017]
  - 68 Matsuoka T, Yashiro M. The Role of PI3K/Akt/mTOR Signaling in Gastric Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2014; 6: 1441-1463 [PMID: 25003395 DOI: 10.3390/cancers6031441]
  - 69 Zhou Q, Lui VW, Yeo W. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2011; 7: 1149-1167 [PMID: 21992728 DOI: 10.2217/fo.11.95]
  - 70 Bhat M, Sonenberg N, Gores GJ. The mTOR pathway in hepatic malignancies. *Hepatology* 2013; 58: 810-818 [PMID: 23408390 DOI: 10.1002/hep.26323]
  - 71 Bassullu N, Turkmen I, Dayangac M, Yagiz Korkmaz P, Yasar R, Akyildiz M, Yaprak O, Tokat Y, Yuzer Y, Bulbul Dogusoy G. The Predictive and Prognostic Significance of c-erb-B2, EGFR, PTEN, mTOR, PI3K, p27, and ERCC1 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* 2012; 12: e7492 [PMID: 23162604 DOI: 10.5812/hepatmon.7492]
  - 72 于慧敏, 李雪华. PI3K-AKT-mTOR信号通路在肝癌组织中的表达及意义. *国际医药卫生导报* 2019; 25: 1248-1251 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2019.08.020]
  - 73 张斌, 丁慎华, 徐春江, 许智玲, 朱薇珊. HBx过表达对肝癌HepG2细胞AKT、PI3K表达的影响. *胃肠病学和肝病杂志* 2019; 28: 159-162 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2019.02.008]
  - 74 Chu JS, Ge FJ, Zhang B, Wang Y, Silvestris N, Liu LJ, Zhao CH, Lin L, Brunetti AE, Fu YL, Wang J, Paradiso A, Xu JM.

- Expression and prognostic value of VEGFR-2, PDGFR- $\beta$ , and c-Met in advanced hepatocellular carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 16 [PMID: 23552472 DOI: 10.1186/1756-9966-32-16]
- 75 高潺潺, 吴平平, 金潇潇. VEGF、EGFR在原发性肝癌中的表达及其临床意义. *南京医科大学学报(自然科学版)* 2016; 36: 1436-1439 [DOI: 10.7655/NYDXBNS20161206]
- 76 Chen JY, Huang WC, Wei CT, Chien PH, Chen YJ. The C-Terminus of Hepatitis B Virus-encoded X Protein Is Required for Lapatinib Sensitivity in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Anticancer Res* 2019; 39: 721-726 [PMID: 30711950 DOI: 10.21873/anticancer.13168]
- 77 Kolluri A, Ho M. The Role of Glypican-3 in Regulating Wnt, YAP, and Hedgehog in Liver Cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 708 [PMID: 31428581 DOI: 10.3389/fonc.2019.00708]
- 78 栗昀, 贺劲松. Hedgehog信号通路在常见肝脏疾病中的基础研究进展. *医学综述* 2019; 25: 2327-2332 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.12.008]
- 79 Carpenter BS, Barry RL, Verhey KJ, Allen BL. The heterotrimeric kinesin-2 complex interacts with and regulates GLI protein function. *J Cell Sci* 2015; 128: 1034-1050 [PMID: 25588831 DOI: 10.1242/jcs.162552]
- 80 戴正宽, 李博飞, 陈斌. Hedgehog信号通路与肝细胞癌. *赣南医学院学报* 2017; 37: 326-330 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5779.2017.02.046]
- 81 刘爱梅, 余功旺, 黄莉霞, 孙艳, 迟作华. 阻断Sonic Hedgehog信号对不同的人肝癌细胞生长的影响. *中国病理生理杂志* 2016; 32: 208-214 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2016.02.003]
- 82 倪卓然, 谢坤, 赵红川, 朱立新, 耿小平. 肝细胞癌组织中Shh、Gli1、Snail、E-cadherin表达的临床研究. *安徽医科大学学报* 2016; 51: 536-541 [DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.04.017]
- 83 Chen Y, Zhu W. Knockdown of the Sonic Hedgehog (SHH) Gene Inhibits Proliferation of Hep3B and SMMC-7721 Hepatocellular Carcinoma Cells via the PI3K/Akt/PCK1 Signaling Pathway. *Med Sci Monit* 2019; 25: 6023-6033 [PMID: 31406102 DOI: 10.12659/MSM.914768]
- 84 陈斌, 李博飞, 胡志强. Gli1与p-AKT在肝癌组织中的表达及其与肝癌侵袭转移的关系. *中华普通外科杂志* 2019; 34: 540-541 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2019.06.021]
- 85 李悦, 张宇, 曹良启, 薛平, 胡以则, 张大伟. Hedgehog信号通路转录因子Gli2表达对肝癌进展和生存预后的影响. *中华普通外科学文献(电子版)* 2016; 10: 174-178

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8242  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

