

原发性肝癌分子生物学机制和相关分子靶向药物的研究进展

陈业盛, 孙志为, 孟春城, 唐建中, 李星逾, 王峻峰, 刘林, 张丽菊

■背景资料

我国是全球原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)“第一大国”,目前其防治形势十分严峻。近年来,随着对PLC分子生物学机制,尤其是在信号转导通路方面的深入研究,以“索拉非尼”为代表的分子靶向药物异军突起,未来寻找更佳的靶向药物是PLC治疗的热点和发展方向。

陈业盛, 孙志为, 孟春城, 唐建中, 李星逾, 王峻峰, 刘林, 张丽菊, 云南省第一人民医院肝胆一科 云南省昆明市 650032
陈业盛, 主治医师, 主要从事肝癌复发与转移的基础和临床研究。

云南省卫生科技基金资助项目, No. 2012WS0076
云南省肿瘤转化医学工程技术研究中心基金资助项目, No. 2011DH013

作者贡献分布: 文献分析与论文写作由陈业盛完成; 文献查阅由唐建中、李星逾、王峻峰、刘林及张丽菊完成; 孙志为与孟春城审核。

通讯作者: 孙志为, 教授, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市金碧路157号, 云南省第一人民医院肝胆一科。2833570686@qq.com

电话: 0871-63625332

收稿日期: 2014-11-16 修回日期: 2015-01-13

接受日期: 2015-01-15 在线出版日期: 2015-02-28

Molecular pathogenesis and molecular targeted agents for primary liver cancer

Ye-Sheng Chen, Zhi-Wei Sun, Chun-Cheng Meng, Jian-Zhong Tang, Xing-Yu Li, Jun-Feng Wang, Lin Liu, Li-Ju Zhang

Ye-Sheng Chen, Zhi-Wei Sun, Chun-Cheng Meng, Jian-Zhong Tang, Xing-Yu Li, Jun-Feng Wang, Lin Liu, Li-Ju Zhang, First Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: Yunnan Health Science Foundation, No. 2012WS0076; Yunnan Engineering Technology Research Center of Tumor Transforming Medicine, No. 2011DH013
Correspondence to: Zhi-Wei Sun, Professor, Chief Physician, First Department of Hepatobiliary Surgery, the First People's Hospital of Yunnan Province, 157 Jinbi Road, Kunming 650032, Yunnan Province, China. 2833570686@qq.com

Received: 2014-11-16 Revised: 2015-01-13

Accepted: 2015-01-15 Published online: 2015-02-28

Abstract

The treatment of primary liver cancer (PLC)

is still challenging in China nowadays, and it fundamentally depends on the systematic knowledge of hepatocarcinogenesis. In recent years, the gradual clarification of the molecular pathogenesis of PLC has brought new opportunities and challenges to its treatment. Molecular targeted agents, including tyrosine kinase inhibitors and monoclonal antibodies, have appeared and developed rapidly since the mechanisms were elucidated. These agents have gradually become a preferred choice of treatment of PLC and represents the future trend. In this paper, we will review the molecular pathogenesis of PLC and the targeted agents.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Molecular pathogenesis; Molecular targeted agents; Primary liver cancer

Chen YS, Sun ZW, Meng CC, Tang JZ, Li XY, Wang JF, Liu L, Zhang LJ. Molecular pathogenesis and molecular targeted agents for primary liver cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(6): 914-924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/914.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i6.914>

摘要

目前,我国原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)的治疗形势十分严峻,其从根本上取决于对PLC发病机制的系统认识。近年来,随着相关分子机制,诸如信号转导通路的不断阐明,PLC的治疗正面临新的机遇和挑战。分子靶向药物(molecular targeted agents),包括酪氨酸激酶抑制剂和单克隆抗体等,正是基于这些理论前提才得以出

■同行评议者

王铮, 副研究员, 西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科

现和得到迅猛发展. 他已逐渐成为PLC治疗的新宠, 也代表了未来的发展方向. 本文就新近出现的分子机制研究及靶向药物的特点及趋势作一综述. 可以预见, 分子机制研究的突破会创造更为有效的靶向药物, 配合规范的综合治疗, 最终可使PLC的治疗获得新成功.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 分子生物学机制; 分子靶向药物; 原发性肝癌

核心提示: 欲战胜原发性肝癌(primary liver cancer, PLC), 从最根本上取决于对其致病分子机制的彻底了解. 随着对分子生物学机制的深入研究直接推动了以索拉菲尼(sorafenib)为代表的分子靶向药物(molecular targeted agents)的出现和蓬勃发展, 其必是明日PLC治疗的新热点和未来的发展方向.

陈业盛, 孙志为, 孟春城, 唐建中, 李星逾, 王峻峰, 刘林, 张丽菊. 原发性肝癌分子生物学机制和相关分子靶向药物的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(6): 914-924 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/914.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i6.914>

0 引言

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)是世界范围内的常见肿瘤. 据统计, 在男性, 他居恶性肿瘤发病率第5位, 但却是第2位的癌症死亡原因. 女性发病率居第7位, 癌症死亡原因第6位^[1]. 全球范围内看, PLC新发和死亡的病例估计有一半都在中国^[2], 故我国已成为“肝癌第一大国”. 更为严重的是其发病率和死亡率逐年上升, PLC已经严重威胁了我国人民的健康和生命. 近十年来, 随着对PLC发生、发展的分子生物学机制和过程的不断深入研究, 针对其病程进展的分子靶向药物在PLC治疗中异军突起, 亦是目前治疗领域的新方向和热点之一. 下文将详述近年来PLC相关的分子机制研究进展和常见分子靶向药物的特点和未来发展方向.

1 肝癌相关分子生物学机制

随着科技手段和医学科学理论的进步和发展, 对PLC的病因、发病及其复发和转移的分子生物学机制已经有大量研究. 现已明确PLC的发生和进展是一个复杂的、长期的、多因

素、多步骤形成的逐步演进的过程^[3], 涉及其中的分子机制可能有细胞信号转导通路异常、间质微环境的改变、肿瘤相关基因的失调等, 靶向药物正是随着这些机制的阐明才应运而生. 但是可惜的是, 近年来虽有一些新机制的研究, 但总体上却停滞不前, 罕有重大发现. 而且即使经过多年的研究和发展, 我们仍然发现大部分晚期PLC的生存率不到5%^[4], 可见探明PLC发生、发展的分子机制, 并将之应用于临床实践仍任重而道远.

1.1 表观遗传学(epigenetics)机制 从当前的研究情况来看, 和PLC相关的表观遗传学变化主要集中在三大方面: (1)基因选择性转录表达的调控: DNA甲基化修饰; (2)基因转录后的调控: 非编码RNA(主要是miRNA)的调控作用; (3)蛋白质的翻译后修饰: 组蛋白修饰. 这3个方面各自影响特有的表观遗传学现象, 而且他们还相互作用, 共同决定了复杂的生物学过程.

1.1.1 DNA甲基化(DNA methylation): PLC细胞在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的作用下可出现正常低甲基化区域 CpG岛反常高甲基化现象, 这将导致下游一系列基因的沉默, 包括抑癌基因. 常见出现甲基化的抑癌基因有RAS相关结构家族1A基因(RASSF 1A)、p16基因、清道夫受体成员5(SCARA 5)等^[5,6]. 不仅如此, Heller等^[6]认为检测异常甲基化情况, 对PLC的早期诊断和预后分析具有潜在应用价值. 而据Venturelli等^[7]的报道, 针对DNMTs的抑制剂, 如5-氮杂-2-脱氧胞苷(5-aza-CdR)具有促进抑癌基因表达的作用, 这也可能会为PLC的治疗指出一条新途径.

1.1.2 MicroRNA(miRNA): 近年来研究发现miRNA在PLC发生、发展过程中发挥重要影响, 虽然其作用机制甚为复杂, 目前尚处于探索阶段, 但不可否认将来他会成为一类新的癌基因及抑癌基因. 有Meta分析^[8]指出: 在肝癌组织中共发现26个高度差异性表达的miRNA. Zhou等^[9]的研究发现miR-363在肝癌细胞中呈现负表达, 他可下调神经鞘氨醇-1-磷酸化受体-1(sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1)的表达, 而S1PR1被认为有促肿瘤转移作用, 故miR-363可作为一个潜在的抑癌基因. 何祥火实验室研究^[10]发现miR-151基因在PLC中高表达, 他可抑制下游靶基因RhoGDI α 的表达, 同时可协同黏着斑激酶的作用, 此二者共同活化Rac 1、Cdc 42等蛋白从而促进PLC转移. 近期

■ 研发前沿

近年来, 对PLC的致病、转归和预后中关键分子生物学机制的研究成为热点领域, 更为重要的是, 对PLC信号通路中关键分子的靶向治疗, 已成为当下新的研究方向. 既有对“索拉菲尼”的深入研究, 也加深了对“舒尼替尼”、“布立尼布”等的进一步认识, 这些都是未来攻克PLC防治难题的希望所在.

■ 相关报道

French发现, 转基因小鼠的后代中若敲除FGFR4则他不会演变成PLC, 可见FGFR4对PLC发生是必须的. 该实验还应用了抗FGFR4的单抗-LD1, LD1处理的小鼠肝脏重量显著低于对照组小鼠. Song的研究发现Sorafenib的不良反应可用于监测尚未报告的潜在疗效, 不良反应的出现提示患者的OS会延长.

有报道发现miR-34家族是一类抑癌基因, 相对于邻近的非肿瘤组织, miR-34a和miR-34b在PLC组织中的表达均明显下调($P < 0.05$), 但是PLC组织CpG岛甲基化和miR-34b的表达呈负相关, 和miR-34a却无关系, 亦即表明只有miR-34b的甲基化可能参与了PLC的发生^[11].

1.1.3 染色质重塑(chromatin remodeling): 染色质重塑在细胞增殖、分化过程中起着重要的作用, 其主要机制是组蛋白修饰(histone modification), 如乙酰化、甲基化等. He等^[12]发现高水平的三甲基化组蛋白-4赖氨酸(H3K4me3)与降低PLC的总生存期(overall survival, OS)和预后不良相关. 还有研究^[13]表明, 高水平的H3K27me3则提示更糟糕的预后, 并与肿瘤的恶性特征, 包括血管侵犯等密切相关. Ma等^[14]则提到了PcG蛋白(Polycomb-group proteins), 他可通过形成不同的复合物引起不同的染色质修饰, 其中复合物2(PRC 2)由SUZ 12、EZH 2等组成(SUZ 12是PRC 2的亚基; EZH 2是一种甲基转移酶, 可通过H3K27介导基因沉默), 这二者在PLC发病中却有不同的角色. 晚期PLC中EZH 2总是过表达, 这种高表达与侵袭和转移相关; 但在早期HBV感染者中, 乙型肝炎病毒x蛋白(hepatitis B virus x protein, HBx)调节SUZ 12蛋白水平, 从而保持肝细胞的“干性”. 可见在PLC发生的各阶段中, 宿主DNA和染色质重塑这两个危险因素不停博弈, 每个特定的表观遗传修饰组件都发挥着不同的作用.

1.2 PLC相关基因 目前普遍认为PLC的发生是一个受多因素作用, 表现为多阶段、涉及多基因的复杂过程, 他和癌基因的激活和/或抑癌基因的失活有关.

HBx被认为是一种在PLC发生中起重要作用的病毒癌基因. Wang等^[15]认为HBx主要与RMP基因(RMP促进PLC细胞增殖)协同抑制了细胞凋亡因子的表达, 同时也促进了抗凋亡因子的表达, 从而导致或至少部分有助于PLC的发生. Cho等^[16]则认为HBx主要激活了环腺苷酸反应元件结合蛋白H, 后者可促进PLC细胞的增殖, 导致肝癌发生.

第10号染色体缺失的磷酸酶张力蛋白同源物基因(*PTEN*)是迄今发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因, 其在肿瘤细胞增殖、凋亡和迁移中发挥重要作用. Zhu等^[17]报道在57%的PLC组织中发现*PTEN*的表达下降, 并且*PTEN*的下调仅与癌组织的组织学分级存

在相关关系(呈明显的负相关, $P = 0.043$, 组织学分级为 I - III期), 而与其他临床病理特征无关. 小鼠的动物实验验证在癌细胞中引入野生型*PTEN*基因可抑制其生长、侵袭及转移^[18]. *PTEN*在细胞质和细胞核均有存在, 但二者特点却不尽相同: PLC中有29%的胞质*PTEN*缺失, 而84%的癌组织和92%的临近正常组织对核*PTEN*的表达却无反应^[17]. 目前认为, PLC主要和胞质*PTEN*相关, 后者可能通过负向调控PI3K/AKT/mTOR信号通路从而抑制PLC细胞的生长^[19].

1.3 细胞信号转导通路 信号转导通路在PLC的发生、发展、转移和预后中均扮演了重要角色, 他也是近年来对PLC致病机制研究的热点领域. 更为重要的是, 对PLC细胞信号通路中关键分子的靶向治疗已成为当下新的研究方向.

1.3.1 Notch信号通路: Notch信号通路是一条影响细胞命运的、高度保守而重要的信号转导通路, 几乎涉及所有细胞的增殖、分化活动和凋亡. 目前研究热点着眼于Notch受体(包括Notch 1-4), 尤其是Notch 1.

Notch受体的表达情况在PLC组织中有明显差异, 细胞质中Notch 1高表达, Notch 2低表达, Notch 3、4无差异; 细胞核中Notch 2、3不表达, Notch 4高表达, Notch 1无差异^[20]. 有研究发现^[21], PLC组织分化程度越高, Notch 1表达越高, 反之亦然, 差异有高度显著性($P < 0.01$). 该文亦指出磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican-3, GPC 3)与Notch 1的表达呈负相关($r = -0.692$, $P = 0.000$), 这说明两者间可能共同影响PLC. 新近有研究^[22]表明, 小鼠肝癌模型中敲除Notch 1后可减少肺转移; 82例PLC患者中, 相对于无肿瘤血管侵犯(A)和TNM分期 I、II 期的患者(B), III、IV 期PLC患者其Notch 1均有高表达($P_A = 0.028$, $P_B = 0.013$). Western blot结果显示, 82例中共有38例(46%)存在Notch 1表达异常, 后者中有67%的患者诱导表达锌指转录因子Snail 1, 抑制表达E钙黏蛋白(E-cadherin). 这些表明异常活化的Notch 1和Notch 1-Snail 1-E-cadherin轴可能与PLC转移密切相关. Zhou等^[23]发现Notch信号通路的抑制剂-DAPT(GSI-IX, 是一种 γ 分泌酶抑制剂)可能通过抑制细胞外信号调节激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)的磷酸化过程从而减少基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2和9和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,

VEGF)的表达,进一步抑制PLC细胞的侵袭。

1.3.2 和PLC新生血管形成相关的信号通路: PLC组织具有诱导新生血管生成的能力,肿瘤的生长、浸润、转移都依赖于新生血管的形成,其侵袭性与新生血管形成能力是平行的,因此与之相关的信号通路研究甚为重要,其中尤以血管生长因子受体备受关注,与PLC的分子靶向治疗均密切相关,其主要有VEGFR、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、肝细胞生长因子受体(human hepatocyte growth factor receptor, HGFR或c-Met)等。

目前VEGF/VEGFR被认为是最强效的正性调控因子。Rapisarda等^[24]认为对VEGF/VEGFR信号通路在血管生成过程中的重要调节作用的认识引起了大量关于他在肿瘤发病机制中的研究,如VEGF-A在肿瘤微环境中发挥多种作用,他促进了肿瘤的生长和转移扩散,降低治疗的效果。有临床实践表明^[25]VEGF及其下游蛋白P53的高表达可提示PLC预后差,易复发和转移。PLC两年内发生复发组VEGF、突变型p53表达明显高于未复发组($P < 0.05$),PLC中VEGF表达与突变型p53表达呈正相关($r = 0.96, P = 0.043$)。Qi等^[26]通过综合分析表明,相对于未抗VEGF治疗者,抗VEGF治疗可显著改善OS($P = 0.003$),无复发生存期(progression-free survival, PFS, $P < 0.001$)和总有效率(overall response rate, ORR, $P = 0.002$)。

EGF是肿瘤血管生成有效的促进因子,还是体内细胞因子调节网络的启动因子。EGF/EGFR的异常活性已被证明在肿瘤细胞的生长和发展中起着关键作用,他可促进肿瘤细胞增殖、血管生成、黏附、侵袭和转移,抑制肿瘤细胞凋亡。由于其在肿瘤进展中的多维角色,EGFR家族已成为抗肿瘤治疗的研究热点。EGF/EGFR信号通路的激活能刺激合成和分泌大量的血管生成调节因子,如VEGF、IL-8等。实验研究^[27]表明,用EGF刺激肿瘤细胞会导致细胞VEGF的过表达,这可能与PTEN有关。应用anti-EGFR C225(西妥珠单抗)或PD 15035(EGFR酪氨酸激酶抑制剂)后,VEGF和IL-8水平均显著降低。这些说明了EGF/EGFR信号通路和肿瘤微环境间存在密切关系。

FGF/FGFR信号系统通过调节生长、分化、迁移和血管生成在细胞、组织发育和修

复中起着重要的作用。FGF有多种亚型,FGFR有1-4型。有文献报告在确诊的PLC患者中($n = 34$),82%的病例显示至少有一个FGF/FGFR家族成员的过表达,其中59%的患者其FGF 8亚家族(FGF8、FGF17和FGF18)表达上调,其相应的受体(FGFR2、FGFR3和FGFR4)水平也在绝大多数PLC病例升高。对肿瘤微环境的影响而言,FGF17和FGF18能刺激PLC衍生肌成纤维细胞的生长,FGF8亚家族均可诱导肝血管内皮细胞的增殖和血管形成^[28]。French等^[29]在小鼠实验中发现,FGF19转基因小鼠的后代中若敲除FGFR4则他不会演变成PLC,可见FGFR4对PLC发生是必须的。该实验还应用了抗FGFR4的单抗-LD1,LD1处理的小鼠肝脏重量显著低于对照组小鼠($P = 0.035$)。故而可见FGF/FGFR的失调对PLC的发生和发展起着重要的作用。

1.3.3 Hedgehog(Hh)信号转导通路: Hh信号通路是经典的胚胎发育和调控的信号通路,广泛影响细胞分化和再生,调控细胞增殖、凋亡及迁移。目前研究热点集中在配体和核转录因子。Shh(sonic hedgehog)是由配体基因Shh编码的,在大多数肿瘤组织中Shh的表达水平明显增高,Shh表达沉默后会导致PLC细胞增殖显著减少^[30]。Jeng等^[31]通过动物实验证实Shh信号通路的激活主要发生在肿瘤干细胞,阻断该通路可成为新的肝癌疗法。核转录因子Gli-1(glioma-associated oncogene homolog 1)与PLC的侵袭和转移密切相关。最新有研究表明^[32]若下调Gli-1的表达可激活MMP-2和MMP-9, E-cadherin出现高表达,随之Snail则被抑制,且可阻断上皮间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),故可抑制癌细胞的黏附、迁移及侵袭。更为有趣的是Philips等^[33]报道,小鼠肝癌模型在应用Hh信号通路选择性拮抗剂GDC-0449后,肝纤维化和PLC(包括进展期PLC)甚至出现了退化和逆转。这说明针对Hh信号通路的靶向治疗药物,如环杷明(cyclopamine)等会成为PLC防治的新“武器”。

1.3.4 Hippo信号通路: Hippo信号转导通路在进化上高度保守,通过调节细胞增殖和凋亡在维持组织器官大小及肿瘤发生方面发挥重要作用。近年来,越来越多的证据指向这个通路在PLC发生中的作用。

蛋白激酶MST1(Mammalian sterile 20-like kinase 1)是Hippo通路的核心部件。最近的研究

■创新盘点

本文总结了PLC的分子生物学机制和相应的分子靶向药物,在明确相应的靶分子后,提出可能参与其中的机制,尤其注意总结新近的研究成果和突破常规的理念。最终落脚于靶向药物的临床应用,即明确了适应证,也不忽视其不良反应。

应用要点

自索拉非尼2005年被食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准应用于晚期PLC患者, 分子靶向药物如雨后春笋般涌现, 他根本上改变了PLC治疗的模式, 靶向药物可使肿瘤细胞生长停滞, 甚至出现逆转, 将来分子靶向药物甚至能成为战胜PLC的“终极武器”。

表 1 分子靶向药物和细胞毒药物的对比

项目	分子靶向药物	细胞毒药物
选择性	特定的Protein或Nucleotide分子	DNA、RNA、Protein分子
特异性	强, 细胞稳定性	弱, 细胞毒性
疗效	某些效果明显	差异性大
不良反应	少有, 如过敏反应、皮疹等	常有, 如胃肠道、骨髓反应, 肝肾损伤, 脱发等

表 2 两类分子靶向药物的比较

项目	TKIs	MAbs
分子特点	小分子, 可通过细胞膜, 可穿过血脑屏障	大分子, 不能通过细胞膜, 不能穿过血脑屏障
特异性	较低, 有多个治疗靶点	较高, 通常只有单一治疗靶点
不良反应	较大, 如腹泻、皮疹、脱发等	较小, 如贫血、疼痛、腹泻等
用法	半衰期短, 可每日给药, 多可口服	半衰期长, 可每周给药, 多需静脉给药
FDA批准率 ^[38]	较低(5%–8%)	较高(18%–29%)
价格	较低廉	较昂贵

FDA: 食品药品监督管理局; TKIs: 酪氨酸激酶抑制剂; MAbs: 单克隆抗体。

表明^[34], MST1转染HepG2细胞后, 其过表达会出现细胞增殖抑制, 促使凋亡发生, 诱导化疗的敏感性。它具有抑癌功能, 该基因的突变或缺失与PLC发生密切相关, 他可能是一个非常具有前途的抗癌靶基因。MST1激活后, 可以磷酸化下游的靶蛋白YAP。转录共激活因子YAP蛋白(Yes-associated protein, YAP)是Hippo通路的关键效应因子。Bai等^[35]发现PLC细胞核内富含YAP。在胆汁酸代谢失衡的小鼠模型上, YAP被激活且过度表达(胆汁酸作为YAP的上游调控因子), 出现肝肿大, 且自发肿瘤几率增大^[36]。更有学者^[37]直接指出YAP在PLC的发生过程中起到了癌基因的作用(病理状态下)。可见, 通过MST 1来抑制YAP的表达可作为抑制PLC发生的一个重要途径。

2 PLC相关分子靶向药物

2.1 分子靶向药物的基本特点 生物学治疗是PLC治疗中除手术、化疗和放疗“三驾马车”外的第四种疗法。分子靶向治疗(molecular targeted therapy)是一种新兴的生物治疗, 他是利用肿瘤细胞与正常细胞之间分子生物学特性上的差异(包括基因、酶、信号转导等), 采用封闭受体、抑制血管生成、阻断信号转导通路等方法作用于肿瘤细胞特定的靶点, 特异

性地抑制肿瘤细胞生长的疗法。分子靶向药物可形象称呼为“分子导弹”, 他与传统的细胞毒药物有很大区别(表1), 他的出现大大丰富了肿瘤治疗的内涵, 也是对经典治疗手段的一个补充。随着对疾病本质的进一步认识和相关分子生物学机制的阐明, PLC的治疗已取得了长足发展。分子靶向药物则从根本上改变了PLC治疗的模式, 靶向药物可寻找到癌症的关键“开关”并闭合他, 从而使肿瘤细胞生长停滞, 甚至出现逆转。自2001年伊马替尼(格列卫®, Imatinib)被美国FDA批准用于白血病后, 新的分子靶向药物和他们的组合不断涌现。对于PLC而言, 当前主流分子靶向药物包括酪氨酸激酶抑制剂(anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors, TKIs)和单克隆抗体(monoclonal antibody, MAbs)两类^[38](表2)。不仅如此, 目前有许多靶向药物正处于不同的临床试验阶段, PLC的靶向治疗研究和临床实践都取得了很大的进展(表3, 4)。

2.2 TKIs

2.2.1 索拉非尼(多吉美®, Nexavar®, Sorafenib): 自1994年开始到2005年, Bayer和Onyx公司仅花了11年完成了Sorafenib自最初的化合物筛选到被FDA批准用于临床。迄今为止, Sorafenib不仅是全球第一个被批准应用于临床的靶向药

表 3 PLC发病分子机制和相关分子靶向药物

相关发病机制		靶向分子	变化	分子靶向药物
细胞信号转导通路				
影响细胞分化和发育	Notch通路	Notch 1	过表达	DAPT
		Notch 3	过表达	
	Hedgehog通路	Shh	激活、过表达	GDC-0449/Vismodegib
		Smo	激活、过表达	Cyclopomine
		Hhip	LOH或甲基化致下调	
	Hippo通路	MST1和2	下调	-
YAP		下调	-	
影响细胞增殖	EGF/EGFR通路	EGF/EGFR	上调	Erlotinib, Gefitinib
				Cetuximab, Lapatinib
	HGF/HGFR通路	HGF	上调	SU5416/11274
		HGFR	上调	Cabozantinib(XL184)
	IGF/IGFR通路			Foretinib
		IGF-2	过表达	IMC-A12/Cixutumumab
		IGF-2R	LOH或突变	-
	PI3K/AKT/mTOR通路		致下调	
		PIK3CA	突变激活	BKM120
		PTEN	LOH或突变	-
影响血管生成	FGF		致下调	
		MTORC1	上调	Everolimus, Rapamycin, Sorafenib
		FGF 19	上调	-
	PDGF	FGFR 1/2	上调或突变激活	Brivanib
		PDGFRA	上调	Sorafenib, Sunitinib, Imatinib
		VEGF	上调	Bevacizumab
DNA甲基化 组蛋白修饰		VEGFR2	上调	Sorafenib, Brivanib, Sunitinib
		DNMTs	过表达	5-aza-CdR
		HDAC	上调	LBH589/Panobinostat
				Vorinostat, Romidepsin

■名词解释
分子靶向药物(molecular targeted agents)可利用肿瘤细胞与正常细胞之间分子生物学特性的差异,采取针对性阻断,从而影响后续分子调控和信号转导过程,最终抑制肿瘤细胞的生长和增殖。

LOH: 杂合性缺失; PLC: 原发性肝癌; EGFR: 表皮生长因子受体; HGFR: 肝细胞生长因子受体; IGFR: 类胰岛素生长因子受体; FGF: 成纤维细胞生长因子; PDGF: 血小板衍生因子; VEGF: 血管内皮生长因子; DNMTs: DNA甲基转移酶; HDAC: 组蛋白乙酰化酶。

物,也是唯一获批的用于晚期肝癌患者的分子药物。他是一个多靶点的信号转导抑制剂,包括Ras/Raf/MEK/ERK信号通路、VEGFR-2和PDGF-β、c-KIT、FLT-3等,从而发挥抑制PLC细胞增殖和抗血管生成的双重作用。

已有两项全球性、大规模临床试验证实了Sorafenib对PLC的疗效,分别是SHARP study和Asia-Pacific studies^[39,40],这两个试验说明了Sorafenib可作为晚期PLC首选的靶向治疗药物,但是对中期PLC其作用不甚清楚,而且只有少数Child-Pugh B级的患者包括在试验中,因此这组患者的疗效和安全性难以评估^[41]。

目前的研究多集中于Sorafenib和其他药物的组合治疗。Abou-Alfa^[42]报道Sorafenib联合TACE能明显提高对晚期PLC的疗效。Sansomno

等^[43]报道对Child-Pugh A级PLC患者($n = 31$)行Sorafenib联合TACE治疗,对照组给予安慰剂联合TACE。结果实验组的至疾病进展时间(time to progress, TTP)为9.2 mo,而对照组为4.9 mo。还有报道Sorafenib联合阿霉素、奥曲肽、奥沙利铂、吉西他滨等,所有这些报告都指出联合用药的优势超过单用,但这些研究均存在样本例数过小的问题^[40]。

另外一个不容忽视的问题是Sorafenib的不良反应。在SHARP study中,腹泻(发生率39%)、乏力(22%)和手足皮肤反应(21%)为常见的不良反应^[41],我国解放军总医院的统计^[44]表明Sorafenib联合TACE其不良反应为:手足皮肤反应(84.5%)、腹泻(66.2%)、乏力(71.6%)。此外,还有致死性反应,如出血、心

■ 同行评价

文章覆盖面广, 从肝癌的发生、机制分析以及相关通路, 分子靶点治疗做了一个系统的描述, 具有重要的学术价值。

表 4 部分III期临床试验的分子靶向药物

年份	病例数(试验组和对照组)	总生存期(mo)
2008	Sorafenib: 299 Placebo: 303	Sorafenib: 10.7 Placebo: 7.9
2009	Sorafenib: 150 Placebo: 76	Sorafenib: 6.5 Placebo: 4.2
2012	Sorafenib: 358 Erlotinib: 362	Sorafenib: 8.5 Erlotinib: 9.5
2013	Sorafenib: 544 Sunitinib: 530	Sorafenib: 10.2 Sunitinib: 7.9
2013	Sorafenib: N/A Linifanib: N/A	Sorafenib: 9.8 Linifanib: 9.1
2013	Sorafenib: 578 Brivanib: 577	Sorafenib: 9.9 Brivanib: 9.5
2013	Brivanib: 263 Placebo: 132	Brivanib: 9.4 Placebo: 8.3

衰、脑梗死等。有报道称^[45], 与空白对照组($n = 435$)相比, Sorafenib组($n = 2856$)引起的致死性不良反应的相对危险度为2.68。但是Song等^[46]却认为, Sorafenib的不良反应可用于监测尚未报告的潜在疗效, 不良反应的出现提示患者的OS会延长(风险比为0.345)。

2.2.2 舒尼替尼(索坦, Sunitinib): Sunitinib是一种高选择性、多靶向性的TKIs。Calero等^[47]通过实验证实Sunitinib通过诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞表现出强大的抗肿瘤活性, 可以显著抑制裸鼠皮下移植瘤的生长, 具有抗血管生成作用。具体地说, Serova证实Sunitinib能抑制VEGF信号通路^[48], Piscazzi发现Sunitinib可作用于PDGF和RAS/RAF/ERK信号通路^[49], Fenton则发现Sunitinib抑制了MEK/ERK和SAPK/JNK通路^[50]。

不仅如此, 更有临床实践表明^[51], 对于中晚期PLC患者($n = 34$)给予Sunitinib治疗后50%的患者病情未进展, 缓解率为2.9%, PFS为3.9 mo, OS为9.8 mo。近来, 国内也有不少报道Sunitinib的疗效和不良反应的文献。可见, 继续深入研究其临床价值亦是PLC将来的研究重点之一。

2.2.3 布立尼布(Brivanib): Brivanib是一种针对VEGFR及FGFR的选择性双重抑制剂, 他对PLC细胞有较强的抗肿瘤生成和血管生成的作用, 此外对存在Sorafenib抗性的PLC移植模型, 他也有一定的抗癌性。Finn等^[52]对晚期PLC患者给予Brivanib作为二线治疗, 结果显示肿瘤反应率为4.3%, DCR为45.7%, 中位OS为9.79 mo, 中位TTP为2.7 mo, 最常见的不良反应是疲劳、食欲下降和消化系反应, 并最终得出结论: Brivanib是安全有效的, 有希望和Sorafenib一样成为晚期PLC的一线药物。另一项研究的结果却有所不同^[53]。Llovet选取了395

例经Sorafenib治疗或治疗后出现进展或无法耐受的晚期PLC患者, 实验组口服Brivanib, 对照组使用安慰剂。研究结果显示, Brivanib组的中位OS为9.4 mo, TTP为4.2 mo; 安慰剂组中位OS为8.2 mo, TTP为2.7 mo。风险比为0.81。该研究表明, Brivanib虽可改善TTP, 并不能显著改善OS, 即表示Brivanib无法延长晚期PLC患者生命。

2.3 MAbs 用于PLC治疗的MAbs种类繁多, 如贝伐单抗(阿瓦斯汀, Bevacizumab, Avastin), 他主要作用于VEGF, 是第一个被FDA批准用于临床的抗血管生成药物, 早期虽有关于其疗效的报道, 但由于不良反应严重, 目前尚无III期试验。西妥昔单抗(爱必妥, Cetuximab, Erbitux)是第一个获准上市的靶向MAbs, 可竞争性阻断EGF和其他配体。Geng等^[54]报道了Cetuximab联合雷帕霉素在体外和体内均可抑制肝癌生长, 对HepG2移植瘤小鼠可明显抑制肝癌的发展进程, 提高其存活率。

这里尤其值得一提的是我国自主生产的美妥昔单抗(利卡汀®, Metuximab, Licartin®), 他是全球第一个批准上市的用于治疗中晚期PLC的RIT靶向药物。Licartin的治疗作用首先基于Metuximab能特异性、高选择性地与HAb18G/CD147结合, 他对MMPs、VEGF等有明显抑制效果。其次Metuximab标记的放射性核素¹³¹I被带至PLC表面, 通过其发射的 β 射线的电离辐射生物学效应实现了对癌细胞的靶向杀伤。Wu等^[55]采用Licartin联合TACE对晚期肝癌患者($n = 110$)进行治疗, 其6、12、18 mo的生存率分别为92.1%、84.2%、63.8%, 较单纯TACE组有显著提高。Bian等^[56]对比了PLC患者接受RFA后联合应用Licartin($n = 62$)及单纯RFA组($n = 65$)后发现, 术后1年和2年的复发率分别为试验组是31.8%和58.5%, 对照组分别为56.3%和70.9%, TTP分别是17 mo和10 mo, 可

见Licartin能降低RFA术后复发率($P = 0.03$)。孙志为课题组提出了对于PLC术后患者经门静脉泵灌注Licartin防止复发的新思路。初步研究结果表明, 在随访期内Licartin组复发率低于门静脉灌注化疗组, 平均无瘤生存期长于化疗组。经门静脉泵灌注Licartin未见明显的毒性反应, 大部分患者能够耐受, 这是一种比较理想、可重复的治疗方法。

2.4 其他药物 依维莫斯(Everolimus)是雷帕霉素的衍生物, 是mTOR蛋白的抑制剂。有报道对28例晚期PLC患者予以Everolimus治疗, 实验组的PFS是3.8 mo, OS是8.4 mo^[57]。目前正在进行对Sorafenib无效的PLC患者使用Everolimus用于二线治疗的临床试验。

硼替佐米(万珂, Bortezomib, Velcade)主要抑制26S的蛋白酶体(proteasome)。新近有报道^[58] PLC细胞HepG2经过Bortezomib干预后, 促细胞增殖的转录因子E2F家族成员E2F1下降80%以上, 而抗增殖的E2F6水平则明显增加。

3 结论

自Sorafenib被批准用于治疗晚期肝癌患者以来, 随着分子生物学机制和其他基础医学理论的不进展(特别是信号转导通路的新理论), 大规模的临床试验已经或亟待进行, 分子靶向治疗及相关的药物不断闪现亮点, 在改善疗效和提高总生存期等方面均取得了巨大成就, 如前文提及的Sunitinib将来可能和Sorafenib一样大放异彩^[40]。

但是也不可否认靶向药物的发展存在多方面问题。首先是“靶”的问题, 这基于PLC分子机制的复杂性。其次是如何提高靶向性, 避免“非靶向作用”及其引起的不良反应。目前PLC的靶向治疗还难以和乳腺癌、肺癌一样, 在治疗前明确相应的靶向指标。同时由于个体的差异性和反应性不同, 如何从整体水平提高药物治疗的有效率也是当前面临的难题。最后, 靶向药物研发的高投入、高成本及昂贵的售价也将限制他的广泛运用。

未来分子靶向药物的发展趋势如下: (1)强强联合: 靶向药物之间的联用, 起“合力杀敌”的效果。目前已有Sorafenib联用阿霉素的研究^[40]; (2)新老联合: 传统的治疗手段和靶向治疗密切结合, 从不同层面着手, 提高肝癌治疗的效果, 预防复发。如Sorafenib联合TACE治疗^[39]; (3)内外联合: 从学科间的联系着手, 强调

肝癌的多学科联合诊疗(multidisciplinary team, MDT)模式。如靶向治疗可以和基因治疗, 纳米技术等密切结合。

PLC是一个高度异质化的肿瘤, 尽管已有诸多的研究成果和新进展, PLC的发生和发展机制仍然是不明确的, 故而有效防治仍困难重重。但是生物治疗已然成为当前必要的手段之一, 可以预见分子靶向药物治疗必是明日生物治疗的新热点, 也必将成为将来PLC治疗的发展方向。

4 参考文献

- 1 Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63: 11-30 [PMID: 23335087 DOI: 10.3322/caac.21166]
- 2 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]
- 3 Moeini A, Cornella H, Villanueva A. Emerging signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012; 1: 83-93 [PMID: 24159576 DOI: 10.1159/0003424-05]
- 4 Shirahata A, Fan W, Sakuraba K, Yokomizo K, Goto T, Mizukami H, Saito M, Ishibashi K, Kigawa G, Nemoto H, Sanada Y, Hibi K. MACC 1 as a marker for vascular invasive hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2011; 31: 777-780 [PMID: 21498695]
- 5 Huang J, Zheng DL, Qin FS, Cheng N, Chen H, Wan BB, Wang YP, Xiao HS, Han ZG. Genetic and epigenetic silencing of SCARA5 may contribute to human hepatocellular carcinoma by activating FAK signaling. *J Clin Invest* 2010; 120: 223-241 [PMID: 20038795 DOI: 10.1172/JCI38012]
- 6 Heller G, Zielinski CC, Zöchbauer-Müller S. Lung cancer: from single-gene methylation to methylome profiling. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 95-107 [PMID: 20099008 DOI: 10.1007/s10555-010-9203-x]
- 7 Venturelli S, Berger A, Weiland T, Zimmermann M, Häcker S, Peter C, Wesselborg S, Königsrainer A, Weiss TS, Gregor M, Fulda S, Lauer UM, Bitzer M. Dual antitumour effect of 5-azacytidine by inducing a breakdown of resistance-mediating factors and epigenetic modulation. *Gut* 2011; 60: 156-165 [PMID: 21106551]
- 8 ElHefnawi M, Soliman B, Abu-Shahba N, Amer M. An integrative meta-analysis of microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2013; 11: 354-367 [PMID: 24287119 DOI: 10.1016/j.gpb.2013.05.007]
- 9 Zhou P, Huang G, Zhao Y, Zhong D, Xu Z, Zeng Y, Zhang Y, Li S, He F. MicroRNA-363-mediated downregulation of S1PR1 suppresses the proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Cell Signal* 2014; 26: 1347-1354 [PMID: 24631531 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.02.020]
- 10 Ding J, Huang S, Wu S, Zhao Y, Liang L, Yan M, Ge C, Yao J, Chen T, Wan D, Wang H, Gu J, Yao M, Li J, Tu H, He X. Gain of miR-151 on chromosome 8q24.3 facilitates tumour cell migration and

- spreading through downregulating RhoGDI A. *Nat Cell Biol* 2010; 12: 390-399 [PMID: 20305651 DOI: 10.1038/ncb2039]
- 11 Xie K, Liu J, Chen J, Dong J, Ma H, Liu Y, Hu Z. Methylation-associated silencing of microRNA-34b in hepatocellular carcinoma cancer. *Gene* 2014; 543: 101-107 [PMID: 24704024 DOI: 10.1016/j.gene.2014.03.059]
- 12 He C, Xu J, Zhang J, Xie D, Ye H, Xiao Z, Cai M, Xu K, Zeng Y, Li H, Wang J. High expression of trimethylated histone H3 lysine 4 is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2012; 43: 1425-1435 [PMID: 22406368 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.11.003]
- 13 Cai MY, Hou JH, Rao HL, Luo RZ, Li M, Pei XQ, Lin MC, Guan XY, Kung HF, Zeng YX, Xie D. High expression of H3K27me3 in human hepatocellular carcinomas correlates closely with vascular invasion and predicts worse prognosis in patients. *Mol Med* 2011; 17: 12-20 [PMID: 20844838 DOI: 10.2119/molmed.2010.00103]
- 14 Ma L, Chua MS, Andrisani O, So S. Epigenetics in hepatocellular carcinoma: an update and future therapy perspectives. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 333-345 [PMID: 24574704 DOI: 10.3748/wjg.v20.i2.333]
- 15 Wang Q, Xu Y, Zhou W, Zhong L, Wen Z, Yu H, Chen S, Shen J, Chen H, She Q, Jiang J, Miao J, Wei W. The Viral Oncoprotein HBx of Hepatitis B virus Promotes the Growth of Hepatocellular Carcinoma through Cooperating with the Cellular Oncoprotein RMP. *Int J Biol Sci* 2014; 10: 1181-1192 [PMID: 25516716 DOI: 10.7150/ijbs.10275]
- 16 Cho HK, Kim SY, Kyaw YY, Win AA, Koo SH, Kim HH, Cheong J. HBx induces the proliferation of hepatocellular carcinoma cells via AP1 overexpressed by ER stress. *Biochem J* 2014 Nov 27. [Epub ahead of print] [PMID: 25428452]
- 17 Zhu X, Qin X, Fei M, Hou W, Greshock J, Bachman KE, Wooster R, Kang J, Qin CY. Combined Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) Loss and Fatty Acid Synthase (FAS) Overexpression Worsens the Prognosis of Chinese Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2012; 13: 9980-9991 [PMID: 22949843 DOI: 10.3390/ijms13089980]
- 18 Hollander MC, Blumenthal GM, Dennis PA. PTEN loss in the continuum of common cancers, rare syndromes and mouse models. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 289-301 [PMID: 21430697 DOI: 10.1038/nrc3037]
- 19 Ocana A, Vera-Badillo F, Al-Mubarak M, Templeton AJ, Corrales-Sanchez V, Diez-Gonzalez L, Cuenca-Lopez MD, Seruga B, Pandiella A, Amir E. Activation of the PI3K/mTOR/AKT pathway and survival in solid tumors: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e95219 [PMID: 24777052 DOI: 10.1371/journal.pone.0095219]
- 20 Gao J, Song Z, Chen Y, Xia L, Wang J, Fan R, Du R, Zhang F, Hong L, Song J, Zou X, Xu H, Zheng G, Liu J, Fan D. Deregulated expression of Notch receptors in human hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 114-121 [PMID: 17920003]
- 21 Zittermann SI, Capurro MI, Shi W, Filmus J. Soluble glypican 3 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Int J Cancer* 2010; 126: 1291-1301 [PMID: 19816934 DOI: 10.1002/ijc.24941]
- 22 Wang XQ, Zhang W, Lui EL, Zhu Y, Lu P, Yu X, Sun J, Yang S, Poon RT, Fan ST. Notch1-Snail1-E-cadherin pathway in metastatic hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2012; 131: E163-E172 [PMID: 22052196 DOI: 10.1002/ijc.27336]
- 23 Zhou L, Wang DS, Li QJ, Sun W, Zhang Y, Dou KF. Downregulation of the Notch signaling pathway inhibits hepatocellular carcinoma cell invasion by inactivation of matrix metalloproteinase-2 and -9 and vascular endothelial growth factor. *Oncol Rep* 2012; 28: 874-882 [PMID: 22736202 DOI: 10.3892/or.2012.1880]
- 24 Rapisarda A, Melillo G. Role of the VEGF/VEGFR axis in cancer biology and therapy. *Adv Cancer Res* 2012; 114: 237-267 [PMID: 22588059 DOI: 10.1016/B978-0-12-386503-8.00006-5]
- 25 高建芝, 杜经丽, 李佳, 姬翔, 韦立新. VEGF相关信号通路在肝癌组织中的表达及临床意义. *临床与实验病理学杂志* 2014; 30: 75-78
- 26 Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. The role of anti-VEGF agents in the treatment of advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tumour Biol* 2014; 35: 7675-7683 [PMID: 24801910 DOI: 10.1007/s13277-014-2037-3]
- 27 Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 15-31 [PMID: 22239438 DOI: 10.1517/14728222.2011.648617]
- 28 Gauglhofer C, Sagmeister S, Schrottmaier W, Fischer C, Rodgarkia-Dara C, Mohr T, Stättner S, Bichler C, Kandioler D, Wrba F, Schulte-Hermann R, Holzmann K, Grusch M, Marian B, Berger W, Grasl-Kraupp B. Up-regulation of the fibroblast growth factor 8 subfamily in human hepatocellular carcinoma for cell survival and neoangiogenesis. *Hepatology* 2011; 53: 854-864 [PMID: 21319186 DOI: 10.1002/hep.24099]
- 29 French DM, Lin BC, Wang M, Adams C, Shek T, Hötzel K, Bolon B, Ferrando R, Blackmore C, Schroeder K, Rodriguez LA, Hristopoulos M, Venook R, Ashkenazi A, Desnoyers LR. Targeting FGFR4 inhibits hepatocellular carcinoma in preclinical mouse models. *PLoS One* 2012; 7: e36713 [PMID: 22615798 DOI: 10.1371/journal.pone.0036713]
- 30 Efroni S, Meerzaman D, Schaefer CF, Greenblum S, Soo-Lyu M, Hu Y, Cultraro C, Meshorer E, Buetow KH. Systems analysis utilising pathway interactions identifies sonic hedgehog pathway as a primary biomarker and oncogenic target in hepatocellular carcinoma. *IET Syst Biol* 2013; 7: 243-251 [PMID: 24712101]
- 31 Jeng KS, Sheen IS, Jeng WJ, Yu MC, Hsiao HI, Chang FY, Tsai HH. Activation of the sonic hedgehog signaling pathway occurs in the CD133 positive cells of mouse liver cancer Hepa 1-6 cells. *Onco Targets Ther* 2013; 6: 1047-1055 [PMID: 23950652 DOI: 10.2147/OTT.S44828]
- 32 Chen JS, Li HS, Huang JQ, Zhang LJ, Chen XL, Wang Q, Lei J, Feng JT, Liu Q, Huang XH. Down-regulation of Gli-1 inhibits hepatocellular carcinoma cell migration and invasion. *Mol Cell Biochem* 2014; 393: 283-291 [PMID: 24792036 DOI: 10.1007/s11010-014-2071-x]

- 33 Philips GM, Chan IS, Swiderska M, Schroder VT, Guy C, Karaca GF, Moylan C, Venkatraman T, Feuerlein S, Syn WK, Jung Y, Witek RP, Choi S, Michelotti GA, Rangwala F, Merkle E, Lascola C, Diehl AM. Hedgehog signaling antagonist promotes regression of both liver fibrosis and hepatocellular carcinoma in a murine model of primary liver cancer. *PLoS One* 2011; 6: e23943 [PMID: 21912653 DOI: 10.1371/journal.pone.0023943]
- 34 Xu C, Liu C, Huang W, Tu S, Wan F. Effect of Mst1 overexpression on the growth of human hepatocellular carcinoma HepG2 cells and the sensitivity to cisplatin in vitro. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2013; 45: 268-279 [PMID: 23419720 DOI: 10.1093/abbs/gmt006]
- 35 Bai H, Gayyed MF, Lam-Himlin DM, Klein AP, Nayar SK, Xu Y, Khan M, Argani P, Pan D, Anders RA. Expression of Yes-associated protein modulates Survivin expression in primary liver malignancies. *Hum Pathol* 2012; 43: 1376-1385 [PMID: 22436626 DOI: 10.1016/j.humpath.2011.12.001]
- 36 Anakk S, Bhosale M, Schmidt VA, Johnson RL, Finegold MJ, Moore DD. Bile acids activate YAP to promote liver carcinogenesis. *Cell Rep* 2013; 5: 1060-1069 [PMID: 24268772 DOI: 10.1016/j.celrep.2013.10.030]
- 37 Zhang X, Grusche FA, Harvey KF. Control of tissue growth and cell transformation by the Salvador/Warts/Hippo pathway. *PLoS One* 2012; 7: e31994 [PMID: 22359650 DOI: 10.1371/journal.pone.0031994]
- 38 Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140: 1410-1426 [PMID: 21406195 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.03.006]
- 39 Galuppo R, Ramaiah D, Ponte OM, Gedaly R. Molecular therapies in hepatocellular carcinoma: what can we target? *Dig Dis Sci* 2014; 59: 1688-1697 [PMID: 24573715 DOI: 10.1007/s10620-014-3058-x]
- 40 Raza A, Sood GK. Hepatocellular carcinoma review: current treatment, and evidence-based medicine. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4115-4127 [PMID: 24764650 DOI: 10.3748/wjg.v20.i15.4115]
- 41 Kudo M. Current status of molecularly targeted therapy for hepatocellular carcinoma: clinical practice. *Int J Clin Oncol* 2010; 15: 242-255 [PMID: 20509038 DOI: 10.1007/s10147-010-0089-y]
- 42 Abou-Alfa GK. TACE and sorafenib: a good marriage? *J Clin Oncol* 2011; 29: 3949-3952 [PMID: 21911718 DOI: 10.1200/JCO.2011.37.9651]
- 43 Sansonno D, Lauletta G, Russi S, Conteduca V, Sansonno L, Dammacco F. Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Oncologist* 2012; 17: 359-366 [PMID: 22334456 DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0313]
- 44 王燕, 王茂强, 刘凤永, 王志军, 段峰, 宋鹏. 索拉非尼联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期肝癌不同血清甲胎蛋白亚组的疗效观察. *中华临床医师杂志* 2012; 6: 1729-1732
- 45 Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 871-877 [PMID: 22312105 DOI: 10.1200/JCO.2011.37.1195]
- 46 Song T, Zhang W, Wu Q, Kong D, Ma W. A single center experience of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma patients: evaluation of prognostic factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1233-1238 [PMID: 21941188 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834bd2d0]
- 47 Calero R, Morchon E, Johnsen JI, Serrano R. Sunitinib suppress neuroblastoma growth through degradation of MYCN and inhibition of angiogenesis. *PLoS One* 2014; 9: e95628 [PMID: 24759734 DOI: 10.1371/journal.pone.0095628]
- 48 Serova M, de Gramont A, Tijeras-Raballand A, Dos Santos C, Riveiro ME, Slimane K, Faivre S, Raymond E. Benchmarking effects of mTOR, PI3K, and dual PI3K/mTOR inhibitors in hepatocellular and renal cell carcinoma models developing resistance to sunitinib and sorafenib. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 1297-1307 [PMID: 23479136 DOI: 10.1007/s00280-013-2129-6]
- 49 Piscazzi A, Costantino E, Maddalena F, Natalicchio MI, Gerardi AM, Antonetti R, Cignarelli M, Landriscina M. Activation of the RAS/RAF/ERK signaling pathway contributes to resistance to sunitinib in thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E898-E906 [PMID: 22442268 DOI: 10.1210/jc.2011-3269]
- 50 Fenton MS, Marion KM, Salem AK, Hogen R, Naeim F, Hershman JM. Sunitinib inhibits MEK/ERK and SAPK/JNK pathways and increases sodium/iodide symporter expression in papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2010; 20: 965-974 [PMID: 20629553 DOI: 10.1089/thy.2010.0008]
- 51 Zhu AX, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Catalano OA, Sindhiani V, Blaszkowsky LS, Yoon SS, Lahdenranta J, Bhargava P, Meyerhardt J, Clark JW, Kwak EL, Hezel AF, Miksad R, Abrams TA, Enzinger PC, Fuchs CS, Ryan DP, Jain RK. Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3027-3035 [PMID: 19470923]
- 52 Finn RS, Kang YK, Mulcahy M, Polite BN, Lim HY, Walters I, Baudelet 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]
- 53 Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, Chang C, Kang YK, Assenat E, Lim HY, Boige V, Mathurin P, Fartoux L, Lin DY, Bruix J, Poon RT, Sherman M, Blanc JF, Finn RS, Tak WY, Chao Y, Ezzeddine R, Liu D, Walters I, Park JW. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-3516 [PMID: 23980090 DOI: 10.1200/JCO.2012.47.3009]
- 54 Geng J, Li X, Lang X, Qiao C, Hu M, Yang J, Feng J, Lv M. Combination of cetuximab and rapamycin enhances the therapeutic efficacy in hepatocellular carcinoma. *Technol Cancer Res Treat* 2014; 13: 377-385 [PMID: 24325131 DOI: 10.7785/tcrt.2012.500389]

- 55 Wu L, Yang YF, Ge NJ, Shen SQ, Liang J, Wang Y, Zhou WP, Shen F, Wu MC. Hepatic arterial iodine-131-labeled metuximab injection combined with chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: interim safety and survival data from 110 patients. *Cancer Biother Radiopharm* 2010; 25: 657-663 [PMID: 21204759 DOI: 10.1089/cbr.2010.0801]
- 56 Bian H, Zheng JS, Nan G, Li R, Chen C, Hu CX, Zhang Y, Sun B, Wang XL, Cui SC, Wu J, Xu J, Wei D, Zhang X, Liu H, Yang W, Ding Y, Li J, Chen ZN. Randomized trial of [131I] metuximab in treatment of hepatocellular carcinoma after percutaneous radiofrequency ablation. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106: pii: dju239 [PMID: 25210200 DOI: 10.1093/jnci/dju239]
- 57 Zhu AX, Abrams TA, Miksad R, Blaszkowsky LS, Meyerhardt JA, Zheng H, Muzikansky A, Clark JW, Kwak EL, Schrag D, Jors KR, Fuchs CS, Iafrate AJ, Borger DR, Ryan DP. Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 5094-5102 [PMID: 21538343 DOI: 10.1002/cncr.26165]
- 58 Baiz D, Dapas B, Farra R, Scaggiante B, Pozzato G, Zanconati F, Fiotti N, Consoloni L, Chiaretti S, Grassi G. Bortezomib effect on E2F and cyclin family members in human hepatocellular carcinoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 795-803 [PMID: 24574752 DOI: 10.3748/wjg.v20.i3.795]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被摘量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢!(《世界华人消化杂志》编辑部)