

• 论 著 •

肝细胞性肝癌组织中甲胎蛋白的表达 对化疗耐药的预测价值



孙晗¹, 陈武², 王云², 王亦秋², 饶建华³, 刘霞⁴, 刘鹏², 田庆中²

1. 东南大学医学院附属徐州医院消化内科(江苏徐州 221009)
2. 东南大学医学院附属徐州医院、东南大学(徐州)肿瘤研究所肿瘤外科(江苏徐州 221009)
3. 南京医科大学第一附属医院肝胆外科(南京 210029)
4. 东南大学医学院附属徐州医院病理科(江苏徐州 221009)

【摘要】 目的 评估肝细胞性肝癌组织中甲胎蛋白(AFP)的表达与化疗耐药的关系。方法 从肝动脉插管栓塞化疗前行穿刺取得的肝脏肿瘤组织样本中筛选出肝细胞性肝癌,应用免疫组织化学染色方法检测 HCC 组织中 AFP 的表达,分析 HCC 组织中 AFP 的表达对患者化疗效果的影响。结果 共有 62 例患者符合入组标准,其中化疗耐药组 36 例,化疗敏感组 26 例;HCC 组织中 AFP 表达阳性者 42 例(包括化疗耐药者 29 例),表达阴性者 20 例(包括化疗耐药者 7 例)。2 组患者在性别、年龄、肿瘤分化程度、肝功能 Child-Pugh 分级、肿瘤大小、肿瘤部位以及是否合并肝炎方面之间的差异均无统计学意义($P>0.05$);而在患者血清 AFP 水平升高、肿瘤单发以及合并门静脉癌栓方面,化疗敏感组的患者占比显著低于化疗耐药组($P<0.05$)。多因素分析结果提示,肿瘤组织中 AFP 表达阳性 [$OR=0.280$, 95% CI 为 (0.092, 0.950), $P=0.045$] 和门静脉癌栓 [$OR=0.026$, 95% CI 为 (0.004, 0.322), $P=0.005$] 是 HCC 化疗耐药的独立危险因素。结论 肝脏肿瘤组织 AFP 表达阳性以及门静脉癌栓能够较好地预测患者的化疗耐药。

【关键词】 肝细胞性肝癌; 甲胎蛋白; 化疗耐药

Predictive value of alpha fetoprotein expression in chemoresistance of hepatocellular carcinoma

SUN Han¹, CHEN Wu², WANG Yun², WANG Yiqiu², RAO Jianhua³, LIU Xia⁴, LIU Peng², TIAN Qingzhong²

1. Department of Gastroenterology, The Affiliated Xuzhou Hospital of Medical College of Southeast University, Xuzhou, Jiangsu 221009, P. R. China
2. Department of Surgical Oncology, Southeast University Cancer Institute (Xuzhou), The Affiliated Xuzhou Hospital of Medical College of Southeast University, Xuzhou, Jiangsu 221009, P. R. China
3. Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, P. R. China
4. Department of Pathology, The Affiliated Xuzhou Hospital of Medical College of Southeast University, Xuzhou, Jiangsu 221009, P. R. China

Corresponding author: WANG Yiqiu, Email: truemanyq@sina.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the relationship between the expression of alpha fetoprotein (AFP) and chemoresistance in hepatocellular carcinoma. **Methods** Hepatocellular carcinoma was screened from liver tumor tissue samples, which was obtained by puncture before transcatheter arterial chemoembolization (TACE). Immunohistochemical staining was used to detect the expression of AFP in HCC tissues and the effect of AFP expression in HCC on the effect of chemotherapy was analyzed. **Results** A total of 62 patients met the inclusion criteria, of which 36 were in the chemotherapy resistant group and 26 in the chemotherapy sensitive group. There were 42 patients with positive expression of AFP in tumor tissues (including 29 patients with chemoresistance) and 20 patients with negative expression of AFP in tumor tissues (including 7 patients with chemoresistance). There were no significant difference between the two groups in sex, age, tumor differentiation, Child-Pugh classification of liver function, tumor size, tumor site

DOI: 10.7507/1007-9424.201811053

基金项目: 徐州市科技项目(项目编号: KC16SH039)

通信作者: 王亦秋, Email: truemanyq@sina.com

and hepatitis ($P>0.05$). In elevated serum AFP level, tumor single, and with portal vein tumor thrombus (PVTT), the proportion of patients in the chemosensitivity group were significantly lower than that in the chemosensitivity group ($P<0.05$). The results of logistic multivariate regression analysis showed that positive expression of AFP [OR=0.280, 95%CI (0.092, 0.950), $P=0.045$] and PVTT [OR=0.026, 95%CI (0.004, 0.322), $P=0.005$] were independent risk factors for chemotherapeutic resistance in hepatocellular carcinoma. **Conclusion** AFP positive expression in liver tumor tissues and PVTT are useful indicators of resistance to chemotherapy.

【Keywords】 Hepatocellular carcinoma; Alpha fetoprotein; Chemotherapeutic resistance

肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是临床常见的恶性肿瘤, 全世界每年有 30~50 万例新发患者, 其发病率逐年上升, 并且呈现年轻化趋势^[1]。我国属肝癌高发国家, 发病率居世界首位^[2], 其给个人和家庭带来了沉重的负担。由于 HCC 具有多血管、恶性程度高、生长速度快、转移范围广、复发率高等特点, 仅有 20%~25% 的患者可以通过肝切除和肝移植治疗, 大多数患者初次就诊时已经丧失了手术机会。肝动脉插管栓塞化疗 (transcatheter arterial chemoembolization, TACE) 是治疗中晚期 HCC 常用的方法^[3], 但化疗多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 现象严重阻碍了 HCC 的化疗效果。因此, 研究引起肝癌 MDR 的相关因素、作用机制并逆转 MDR, 提高肝癌化疗效果成为了亟待解决的问题之一。本研究从术前穿刺取得的肝脏肿瘤组织样本中筛选出 HCC, 利用免疫组织化学技术对其进行甲胎蛋白 (alpha fetoprotein, AFP) 检测, 同时评估 TACE 后的治疗效果, 旨在探讨肿瘤组织中 AFP 的表达与化疗耐药的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

对 2008 年 1 月至 2017 年 12 月期间东南大学附属徐州医院实施 TACE 治疗的原发性肝癌患者进行筛选, 入组标准为: ① 术前行肝脏穿刺活检或术中姑息性手术肿瘤活检, 病理学检查结果提示原发性 HCC; ② TACE 治疗前未行根治性手术切除; ③ TACE 前后均未行肿瘤微波消融或者射频消融治疗; ④ 根据第 7 版美国癌症联合委员会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 癌症分期指南^[4], 患者的临床分期为 III 期 (III A-III C 期); ⑤ 患者手术前后临床资料完整 (包括手术前后影像资料以及检验结果); ⑥ 患者在 TACE 治疗前未口服索拉非尼等靶向药物。排除标准为: ① 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分^[5]>2 分; ② 合并其他脏器如

心、肺、肾功能不全者; ③ DSA 造影发现中重度肝动脉-门静脉瘘或肝动脉-肝静脉瘘者; ④ 合并有其他恶性肿瘤; ⑤ 合并有糖尿病等内分泌或免疫系统疾病; ⑥ 穿刺活检结果为假阴性。共有 62 例患者符合上述条件纳入研究, 收集这些患者的临床信息、影像资料及其肿瘤石蜡标本。本研究通过了医院伦理委员会审批。

1.2 TACE 治疗

62 例 HCC 患者行 TACE 前经穿刺或活检留取 HCC 组织标本 3~4 条组织条备检 (其中 45 例行肝脏穿刺活检, 17 例患者术中探查发现无法行根治性手术而仅行肝肿瘤组织活检)。TACE 治疗过程为: 采用 Seldinger 方法, 于右侧腹股沟区消毒、1% 利多卡因局部浸润麻醉后, 行右侧股动脉穿刺, 成功后置入导管鞘, 导管选择性插入肝动脉后行 DSA 造影, 了解肿瘤的大小、位置、肿瘤血管分布、有无动静脉瘘等, 然后根据病灶大小和患者的肝功能状况经导管分别注入丝裂霉素 C (MMC) 4~8 mg+5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 500~1 000 mg+表阿霉素 (E-ADM) 10~30 mg 以及超液化碘油 20 mL, 注射结束后拔出导管, 对穿刺部位进行加压包扎。17 例剖腹探查活检患者根据其术后恢复情况, 于术后 1 个月内行 TACE 治疗, 其 TACE 的治疗过程与 45 例行肝脏穿刺活检的患者一致。

1.3 TACE 疗效观察

患者于 TACE 治疗前及治疗后 1 个月均行 CT 检查, 使用的机器型号为 Brilliance 64 排螺旋 CT (美国 Philips 公司) 或 Discovery CT750 HD 64 排螺旋 CT (美国 GE 公司)。由两位高年资影像科医师进行双盲法图像分析。观察指标包括: 肿瘤部位、大小、形态、强化程度、强化形式以及肿瘤与周围血管的关系。按照欧洲肝病学会 (European Association for the study of the liver, EASL) 标准进行疗效评价^[6-7]: 完全缓解 (complete response, CR) 定义为肿瘤没有强化区域, 反映了肿瘤完全坏死; 部分缓解 (partial response, PR) 定义为强化区面积减少 50% 以上, 代表肿瘤部分坏死; 稳定 (stable

disease, SD)定义为肿瘤反应在 PR 和 PD 之间; 进展 (progressive disease, PD) 定义为 1 个可测量病灶增大 25% 以上或新病灶出现。将疗效达到 CR 和 PR 的患者归入化疗敏感组, 而疗效属于 SD 和 PD 的患者归入化疗耐药组。

1.4 HCC 组织中 AFP 表达的检测

首先对获取的 HCC 组织标本行苏木精-尹红 (hematoxylin and eosin, HE) 染色以明确 HCC 诊断, 然后采用 EnVision 二步法行免疫组织化学 (immunohistochemistry, IHC) 染色检测 HCC 组织中 AFP 的表达。AFP 抗体购自 Roche 公司, 由 Roche Benchmark XT 全自动免疫组化仪完成检测。根据阳性细胞在全部组织细胞中所占比例判定染色结果, 其中肿瘤细胞无染色判为阴性; 阳性细胞占比 < 10% 判为局灶阳性; 阳性细胞占比为 10% ~ 30% 判为弱阳性; 阳性细胞占比 30% ~ 70% 判为中度阳性; 阳性细胞占比 > 70% 判为强阳性。将肿瘤细胞无染色、局灶阳性以及弱阳性病例判为 AFP 表达阴性, 而肿瘤细胞中度阳性以及强阳性的病例则判为 AFP 表达阳性。

1.5 统计学方法

采用 STATA10.0 软件进行分析。计量指标以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 检验; 肿瘤组织中 AFP 的表达与化疗耐药之间的相关性采用 logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 HCC 组织中 AFP 表达与肿瘤耐药的关系

将 62 例患者行 TACE 治疗前与治疗 1 个月的 CT 检查结果进行比较, 结果显示有 26 例患者 (41.9%) TACE 治疗后符合化疗敏感标准, 其中符合 CR 标准 0 例, 符合 PR 标准 26 例, 其余 36 例患者 (58.1%) 考虑化疗耐药, 其中符合 SD 标准 24 例, PD 标准 12 例, 即化疗敏感组 26 例, 化疗耐药组 36 例。免疫组化染色结果显示, 原发性 HCC 组织中 AFP 阳性染色主要位于细胞质, 部分胞膜也有着色 (图 1), 62 例中 AFP 染色阳性者 42 例 (67.7%), AFP 染色阴性者 20 例 (32.3%)。在 42 例 AFP 染色阳性者中, 化疗耐药者有 29 例 (69.0%), 在 20 例 AFP 染色阴性者中, 化疗耐药者有 7 例 (35.0%), 见表 1。该结果提示: HCC 组织中 AFP 表达阳性与肿瘤耐药具有相关性。

2.2 HCC 患者临床病理特征与肿瘤耐药的关系

结果见表 2。由表 2 可见, 化疗敏感组与化疗

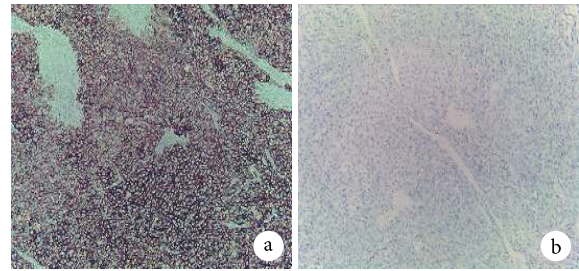


图 1 示 HCC 组织中 AFP 免疫组化染色结果

a: 示 HCC 组织中 AFP 强阳性染色, 染色部位位于细胞质, 部分在细胞膜 (IHC ×100); b: 示 HCC 组织中 AFP 阴性染色 (IHC ×100)

表 1 62 例 HCC 患者的 AFP 表达与 TACE 疗效的关系 [例 (%)]

TACE 疗效	AFP 染色阴性 (n=20)	AFP 染色阳性 (n=42)	χ^2 值	P 值
CR	0 (0.0)	0 (0.0)		
PR	13 (65.0)	13 (31.0)	6.704	0.035
SD	4 (20.0)	20 (47.6)		
PD	3 (15.0)	9 (21.4)		

耐药组患者在性别、年龄、肿瘤大小、肿瘤部位、肿瘤分化程度、肝功能 Child-Pugh 分级以及是否合并肝炎 [乙型肝炎和 (或) 丙型肝炎] 方面之间的差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 而在患者血清 AFP 水平、是否合并门静脉癌栓 (portal venous tumor thrombus, PVTT) 以及肿瘤数量方面 2 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 化疗敏感组的 AFP 水平阳性、合并门静脉癌栓以及肿瘤单发患者的占比显著低于化疗耐药组。

2.3 HCC 化疗耐药影响因素的 logistic 回归分析结果

对可能影响 HCC 化疗耐药的进一步行 logistic 回归单因素和多因素分析, 其单因素分析结果显示, 肿瘤组织的 AFP 阳性表达, 血清 AFP 水平升高、合并 PVTT 以及肿瘤数量是 HCC 化疗耐药的相关危险因素 ($P<0.05$); 多因素分析结果显示, 肿瘤组织的 AFP 阳性表达和合并 PVTT 是 HCC 化疗耐药的独立危险因素 ($P<0.05$), 见表 3。

3 讨论

AFP 是一种分子量约为 70×10^3 的胚胎性糖蛋白, 由 500 个氨基酸组成, 由 Halbrecht 等^[8]于 1956 年从胎儿血清中首次发现, 1964 年 Tatarinov^[9]首次从 HCC 患者的血清中检测到 AFP, 1978 年在第 12 届国际癌症大会上正式确认 AFP 是一种特异性的肝癌标志物, 其作用至今尚无其他标志物可以取

表 2 62 例 HCC 患者临床病理学特征与肿瘤耐药的关系

项目	化疗敏感组 (n=26)	化疗耐药组 (n=36)	统计量	P 值	项目	化疗敏感组 (n=26)	化疗耐药组 (n=36)	统计量	P 值		
性别 [例 (%)]					乙和(或)丙型肝炎 [例 (%)]						
男	17 (65.4)	28 (77.8)	$\chi^2=1.165$	0.280	有	16 (61.5)	28 (77.8)	$\chi^2=1.932$	0.165		
女	9 (34.6)	8 (22.2)			无	10 (38.5)	8 (22.2)				
年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	61.15±9.51	57.69±10.26	$t=-1.350$	0.182	AFP [例 (%)]						
PVTT [例 (%)]					≤20 μg/L	11 (42.3)	4 (11.1)	Z=8.011	0.005		
有	2 (7.7)	29 (80.6)	$\chi^2=32.060$	<0.001	>20 μg/L	15 (57.7)	32 (88.9)				
无	24 (92.3)	7 (19.4)					肿瘤数量 [例 (%)]				
肿瘤分化程度 [例 (%)]					单发	2 (7.7)	19 (52.8)	$\chi^2=13.701$	<0.001		
高分化	5 (19.2)	1 (2.8)	Z=5.331	0.070	多发	24 (92.3)	17 (47.2)				
中分化	16 (61.6)	23 (63.9)					肿瘤直径 [例 (%)]				
低分化	5 (19.2)	12 (33.3)					<10 cm	12 (46.2)	18 (50.0)	Z=0.089	0.765
Child-Pugh 分级 [例 (%)]					≥10 cm	14 (53.8)	18 (50.0)				
A 级	22 (84.6)	26 (72.2)	Z=1.326	0.249	肿瘤部位 [例 (%)]						
B 级	4 (15.4)	10 (27.8)					肝左叶	7 (26.9)	10 (27.8)	$\chi^2=0.040$	0.900
					肝右叶	15 (57.7)	19 (52.8)				
					肝左叶+肝右叶	4 (15.4)	7 (19.4)				

表 3 HCC 化疗耐药影响因素的 logistic 回归分析

变量	单因素分析			多因素分析			变量	单因素分析			多因素分析		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值		OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
性别							PVTT						
男性	0.752	(0.224, 2.192)	0.612	-	-	-	无	0.020	(0.003, 0.112)	<0.001	0.026	(0.004, 0.322)	0.005
女性							有						
年龄 (岁)							分化程度						
<60	1.872	(0.702, 5.734)	0.215	-	-	-	低度分化	1.835	(0.603, 5.965)	0.353	-	-	-
≥60							中高度分化						
HCC 组织 AFP 表达							肿瘤数量						
阴性	0.249	(0.080, 0.822)	0.024	0.280	(0.092, 0.950)	0.045	单发	0.276	(0.086, 0.823)	0.021	0.337	(0.214, 1.326)	0.182
阳性							多发						
血清 AFP 水平							肿瘤直径						
≤20 μg/L	0.299	(0.099, 0.905)	0.033	0.428	(0.139, 1.986)	0.304	<10 cm	0.502	(0.191, 1.322)	0.105	-	-	-
>20 μg/L							≥10 cm						
Child-Pugh							肿瘤部位						
A 级	0.437	(0.245, 2.144)	0.376	-	-	-	肝左叶或肝右叶	0.694	(0.317, 1.590)	0.423	-	-	-
B 级							肝左叶和肝右叶						
乙和(或)丙型肝炎													
无	0.533	(0.203, 1.435)	0.199	-	-	-							
有													

代。既往国内外对 AFP 的诊断价值及其与 HCC 临床病理之间的关系进行了大量的研究报道, 结果发现无论是手术还是姑息性治疗, 高表达 AFP 的患

者均较低表达 AFP 的患者预后更差, 甚至一些肝脏肿瘤分期系统 (如 CLIP 分期系统) 都将 AFP 水平作为一个预后因素^[10]。然而, 关于 AFP 与 HCC

化疗耐药之间的关系却鲜有报道。因此,本研究通过分析 HCC 的组织中 AFP 表达、肿瘤分化程度、血清 AFP 水平以及临床特征,探讨 HCC 化疗耐药的影响因素,有助于为逆转 MDR 提供新的理论线索和潜在的干预靶标。

本研究结果表明,HCC 组织中 AFP 表达阳性是影响其化疗耐药的一个重要因素。其作用机制可能与以下因素有关:① 通过上调 MDR1 基因的表达诱导肝脏肿瘤耐药。体外实验^[11]显示,在 AFP 阴性的肝癌细胞系 SMMC-7721 中转染 AFP 表达颗粒后,发现其 MDR1 的表达产物 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)显著增高。而通过反义 RNA 重组腺病毒载体靶向逆转 AFP 阳性的肝癌多药耐药细胞 HepG2R 后,能够有效降低 P-gp 的表达^[12]。鉴于 P-gp 蛋白具有 ATP 依赖性跨膜转运活性,可将药物转运至细胞外,因此可使得细胞获得耐药性。② 通过抗凋亡作用引起耐药。目前已知肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)及其受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)和 Fas 及其配体(Fas ligand, FasL)均在细胞凋亡中起到重要的作用。而在 HCC 组织中 AFP 能够下调肝脏肿瘤细胞 TNFR 的表达、上调 FasL 的表达以及抑制淋巴细胞中 TNF 的分泌^[13-15],这种主动防御方式,不仅可以使得肿瘤凋亡减少,还可以导致肿瘤周围淋巴细胞凋亡增多。除了 TNF/TNFR 和 Fas/FasL 系统外,有研究^[16]发现,AFP 可以促进肝癌细胞突变型 p53 基因的表达,导致其失去野生型 p53 基因所具有的抑制 survivin 基因表达的功能, survivin 表达产物能够抑制 caspase-3,7,9 的活性,阻碍细胞凋亡的发生。上述这些抗肿瘤细胞凋亡作用减弱了化疗药物对 HCC 的影响。③ 促进肿瘤细胞增殖的作用。目前已知磷酸肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)/雷帕霉素靶蛋白(the mammalian target of rapamycin, mTOR)通路可以促进细胞增殖并抑制其凋亡,在肿瘤的发生发展过程中起到极其重要的作用。而第 10 号染色体磷酸酶和张力蛋白同源丢失性基因(phosphatase and tension homolog deleted on chromosome ten, PTEN)被认为是继 p53 基因后,另一种与肿瘤发生关系密切的抑癌基因,其编码的产物可以对上述通路产生抑制作用^[17];在前列腺癌、子宫内膜癌、肾癌、胶质母细胞瘤、卵巢癌、乳腺癌、甲状腺癌、肺癌、膀胱癌、甲状腺癌、黑色素瘤、淋巴瘤等多种肿瘤中均已发现该基因异常^[17-18]。在 HCC 中已有研究^[19]发现,AFP 与肿瘤细胞膜上

受体结合后,能够抑制 PTEN 活性,从而激活 P13K/AKT/mTOR 信号通路,促进 Src、Ras 等癌基因的表达。此外,AFP 还可以通过影响细胞内的第 2 信息物质 cAMP 和 Ca^{2+} 等的浓度,从而调控转录调节因子的作用,促进 Ras、C-fos、C-jun 等癌基因的表达^[20]。这些癌基因最终将导致 HCC 的恶性转化及肿瘤增殖^[21-22]。

本研究中需要引起我们注意的是,血清 AFP 阳性在多因素回归分析中并无显著意义。考虑是因为部分 HCC 肿瘤组织中虽然表达 AFP,但并未分泌入血或者分泌入血极少,使得血清中 AFP 检测为阴性。但是目前已知 AFP 在细胞内也可与 caspase-3 结合,通过抑制其活性,阻断凋亡信号的转导,从而使得肝癌细胞耐受化学药物诱导的凋亡^[23-24]。该结果提示:HCC 组织的 AFP 阳性表达较血清 AFP 阳性对明确肿瘤耐药具有更高的特异度及临床应用价值。

目前已知 PVTT 是 HCC 患者预后较差的主要原因之一,而在本研究中我们发现其也是 HCC 化疗耐药的独立危险因素。这主要是因为:① HCC 肿瘤中心区的血供来自于肝动脉,而包括 PVTT 在内的肿瘤周围组织血供主要来自于门静脉,因此 TACE 对于门静脉出现癌栓治疗效果甚微。② PVTT 形成后会增大门静脉压力,减少门静脉血供,使得肝脏的储备能力降低。虽然门静脉和肝动脉之间存在广泛的吻合支^[25],但是 TACE 治疗后动脉栓塞则必然会进一步损伤肝功能,从而限制了具有肝毒性的化疗药物使用的剂量,最终导致化疗效果不佳。③ PVTT 可引起肿瘤血管的功能异常,形成缺氧的微环境,促进缺氧诱导因子 1 α 的生成(hypoxia-inducible factor, HIF-1 α)。体外实验^[26]中已经证实 HepG2 肝癌细胞可通过 HIF-1 α 调控 MDR 基因的表达,导致耐药表型形成;而在体内实验^[27]中,HIF-1 α 蛋白的表达水平在耐药肝癌组织中显著高于化疗敏感肝癌组织,这也间接说明了 HIF-1 α 在 HCC 化疗耐药的形成过程中起了重要作用。

本研究也存在一些局限性:① 样本量较少;② 化疗方案单一;③ 不能排除超液化碘油对肿瘤治疗的影响,使得结果出现偏倚;④ 单中心研究;⑤ 没有对患者进行生存分析;⑥ 给药途径单一,没有进行门静脉化疗或者门静脉化疗联合肝动脉化疗的比较研究;⑦ 标本的取材部位和取材量没有进行控制和统一,而肿瘤不同部位其蛋白表达水平可能不同,使得结果可能出现偏倚。而通过完

善上述缺陷, 是否能够得出相同结论还需要进一步证实。总之, 在现有技术条件下, 我们认为肿瘤组织 AFP 表达阳性是判断 HCC 化疗耐药的一个重要指标, 而其具体作用机制尚有待进一步研究。

参考文献

- 1 Ferenci P, Fried M, Labrecque D, *et al.* Hepatocellular carcinoma (HCC): a global perspective. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(4): 239-245.
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- 3 Rigalli JP, Ciriaci N, Arias A, *et al.* Regulation of multidrug resistance proteins by genistein in a hepatocarcinoma cell line: impact on sorafenib cytotoxicity. *Plos One*, 2015, 10(3): e0119502.
- 4 Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471-1474.
- 5 Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 1982, 5(6): 649-655.
- 6 Bruix J, Sherman M, Llovet JM, *et al.* Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*, 2001, 35(3): 421-430.
- 7 余文昌, 张孔志, 陈示光, 等. 实体瘤反应评价标准、欧洲肝病学会和改良实体瘤反应评价标准评价原发性肝癌化疗栓塞效果一致性的比较. *中华放射学杂志*, 2011, 45(8): 766-769.
- 8 Halbrecht I, Klibanski C. Identification of a new normal embryonic haemoglobin. *Nature*, 1956, 178(4537): 794-795.
- 9 Tatarinov YS. New data on the embryo-specific antigenic components of human blood serum. *Fed Proc Transl Suppl*, 1965, 24(5): 916-918.
- 10 Kosuge T, Makuuchi M, Takayama T, *et al.* Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenterology*, 1993, 40(4): 328-332.
- 11 吴超, 杨健, 张金玲, 等. 甲胎蛋白对耐药基因 MDR1 表达及肝癌细胞化疗敏感性的影响. *中华肝胆外科杂志*, 2015, 21(12): 811-815.
- 12 梅英, 杜伟, 丁雄, 等. 靶向重组腺病毒载体逆转肝癌细胞多药耐药的实验研究. *第三军医大学学报*, 2009, 31(15): 1462-1466.
- 13 Nagao M, Nakajima Y, Kanehiro H, *et al.* The Impact of interferon gamma receptor expression on the mechanism of escape from host immune surveillance in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010, 32(3): 491-500.
- 14 Hahne M, Rimoldi D, Schröter M, *et al.* Melanoma cell expression of Fas (Apo-1/CD95) ligand: implications for tumor immune escape. *Science*, 1996, 274(5291): 1363-1366.
- 15 Patel T. Immune escape in hepatocellular cancer: is a good offense the best defense? *Hepatology*, 1999, 30(2): 576-578.
- 16 Hoffman WH, Biade S, Zilfou JT, *et al.* Transcriptional repression of the anti-apoptotic survivin gene by wild type p53. *J Biol Chem*, 2002, 277(5): 3247-3257.
- 17 Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, *et al.* Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nature Genetics*, 1997, 15(4): 356-362.
- 18 Li J, Yen C, Liaw D, *et al.* PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science*, 1997, 275(5308): 1943-1947.
- 19 朱明月, 郭峻莉, 夏华, 等. 甲胎蛋白激活 PI3K/AKT 信号促使肝癌 Bel 7402 细胞抗全反式维甲酸诱导凋亡. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(11): 837-842.
- 20 Li MS, Li PF, He SP, *et al.* The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Bel7402 cell line. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(3): 469-475.
- 21 Li MS, Li PF, Chen Q, *et al.* Alpha-fetoprotein stimulated the expression of some oncogenes in human hepatocellular carcinoma Bel 7402 cells. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(6): 819-824.
- 22 Li M, Zhu M, Li W, *et al.* Alpha-fetoprotein receptor as an early indicator of HBx-driven hepatocarcinogenesis and its applications in tracing cancer cell metastasis. *Cancer Letters*, 2013, 330(2): 170-180.
- 23 Li M, Li H, Li C, *et al.* Alpha fetoprotein is a novel protein-binding partner for caspase-3 and blocks the apoptotic signaling pathway in human hepatoma cells. *Int J Cancer*, 2010, 124(12): 2845-2854.
- 24 李孟森, 詹志农, 周升, 等. 甲胎蛋白对人肝癌 Bel 7402 细胞 caspase 信号传递及耐受 TRAIL 的影响. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2009, 30(2): 159-168.
- 25 童颖, 杨甲梅, 徐峰, 等. 原发性肝癌伴门静脉癌栓行术后肝动脉化疗栓塞联合门静脉化疗的疗效观察. *中华肝胆外科杂志*, 2008, 14(12): 851-853.
- 26 Zhu H, Chen XP, Luo SF, *et al.* Involvement of hypoxia-inducible factor-1-alpha in multidrug resistance induced by hypoxia in HepG2 cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2005, 24(4): 565-574.
- 27 Liang Y, Zheng T, Song R, *et al.* Hypoxia-mediated sorafenib resistance can be overcome by EF24 through Von Hippel-Lindau tumor suppressor-dependent HIF-1 α inhibition in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2013, 57(5): 1847-1857.

收稿日期: 2018-11-18 修回日期: 2019-02-23

本文编辑: 李缨来