

原发性肝癌发生机制及其治疗的研究进展

张金坤*,王燕燕#(三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院,湖北 宜昌 443003)

中图分类号 R544.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)29-4171-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.29.50

摘要 目的:了解原发性肝癌的发生机制及其治疗的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,对原发性肝癌的发病机制、诊断与分期及治疗的研究进展进行归纳、总结。结果:原发性肝癌发病机制复杂,组织病理学、细胞分子生物学以及影像学检测手段均被用来诊断早期肝癌,治疗方案应根据原发性肝癌分期来选择。结论:原发性肝癌的发病机制复杂,早期诊断困难,需实行个性化治疗并努力寻找多靶点药物的联合应用。

关键词 原发性肝癌;机制;诊断;分期;治疗

原发性肝癌(Primary liver cancer, PLC)简称肝癌,具有高发病率和死亡率的特点,是全球第五大常见的恶性肿瘤,居肿瘤致死原因第3位,全球每年有50多万人患有肝癌,其中一半以上在我国,且呈现明显上升趋势^[1]。我国《原发性肝癌诊疗规范》(2011年版)指出,肝癌包括肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)、肝内胆管细胞癌(Intrahepatic cholangio-carcinoma, ICC)及肝细胞癌-肝内胆管细胞癌混合型等不同病理类型。其中,肝细胞癌较多见(约占90%)。本文就肝癌的发病机制、诊断与分期及治疗进展进行简要概述。

1 肝癌的发生机制

肝癌的发生是一个多因素累积的结果,其病因尚未完全清楚,主要与下列因素有关:(1)肝炎病毒:主要为乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV),特别是体内病毒感染与外界环境的共同作用^[2]。HBV的DNA和HCV的RNA是导致肝癌的主要原因^[3-4],患者血清的HBV表面抗体(HBsAg)与表面e抗体(HBeAg)与肝癌的发生密切相关^[5-6]。肝炎病毒的进一步恶化将导致肝纤维化,最终恶化为肝癌。(2)非病毒性因素:过度饮酒造成肝硬化后极易恶化为肝癌^[7];发霉食物中的较低剂量黄曲霉毒素(AFT)可使DNA遗传信息错误,导致基因突变而诱发肝癌;不洁饮水中的蓝绿藻类毒素污染也可诱导肝脏病变至肝癌。

肝癌的分子水平机制研究可能为肝癌的治疗提供新的尝试,是治疗肝癌的理论基础。由于肝脏特殊的生理特性,肝癌的分子机制较复杂,研究进展缓慢,现报道的主要包括:(1)原

癌基因激活与抑癌基因的失活^[8],常见的原癌基因主要包括N-ras和HBVx等^[9],抑癌基因主要包括p53、Rb、p21和PTEN^[10],原癌基因与抑癌基因在正常生理条件的体内保持动态平衡。(2)多种分子信号通路的异常活化:Wnt信号通路是目前肿瘤研究的热点通路,Wnt/ β -catenin信号通路异常活化可能会促进肝癌的发生^[11];Hedgehog信号通路在成熟的正常肝组织中不表达,但在肝癌细胞中却异常活跃地表达^[12];其他信号通路,如Notch信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、AKT信号通路以及外调节蛋白激酶(ERK)信号通路等,均为肝癌发生过程中重要的调控通路。(3)相关蛋白质表达:如,增殖细胞抗原和stathmin 1、14-3-3 γ 在肝癌细胞中高表达,同时肝脏的癌变可能与体内某些生长因子的异常表达有关。

2 肝癌的诊断与分期

肝脏具有特殊的生理结构及再生功能,其体积被破坏 $\geq 80\%$ 才会产生代谢紊乱等症状,肝癌的早期诊断对其有效治疗尤为重要。血清甲胎蛋白(Alpha-fetoprotein, AFP)和肝脏超声检查(Ultrasonography, US)为肝癌最普遍的监测、筛查指标,AFP在肝癌早期并不能得到有效检测,从而限制了应用^[13]。且AFP检测指标不能全面诊断所有的肝癌,有时需要借助于其他影像学检查,如电子计算机断层成像(CT)、磁共振(MRI)等来确诊^[14]。由于蛋白质组学及免疫组化相关学科的发展,多种有效的肝癌标记物被应用于临床,通过蛋白组学和免疫组化的联合诊断检测,可提高肝癌癌变检测诊断的准确性。

《原发性肝癌诊疗规范》(2011年版)中的巴塞罗那临床肝

- [18] Oba Y, Lone NA. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2013, 7(1):13.
- [19] Yan JH, Gu WJ, Pan L. Efficacy and safety of roflumilast in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2014, 27(1):83.

- [20] Tsung Y, Fain K, Boyd CM, et al. Benefits and harms of roflumilast in moderate to severe COPD[J]. *Thorax*, 2014, 69(7):616.
- [21] Milara J, Lluich J, Almudever P, et al. Roflumilast N-oxide reverses corticosteroid resistance in neutrophils from patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(2):314.
- [22] White WB, Cooke GE, Kowey PR, et al. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD[J]. *Chest*, 2013, 144(3):758.

*药师,硕士。研究方向:中西药物新剂型与新制剂。电话:0717-6486827。E-mail:yymzjk@163.com

#通信作者:主任药师,博士。研究方向:药理学。电话:0717-6486827。E-mail:wanggy1001@163.com

(收稿日期:2014-11-03 修回日期:2015-09-07)

(编辑:陶婷婷)

癌分期(Barcelona clinic liver cancer, BCLC)具有循证医学支持,可指导临床。BCLC中,评价患者的体力活动状态指标(Performance status, PS)评分为0,表示患者活动正常;PS评分为4,表示患者生活完全不能自理。HCC的BCLC分期情况见表1。Child-Pugh分级标准是临床用以对肝硬化患者的肝功能状态的量化指标,评分分值见表2。2012年,美国国立综合癌症网络(NCCN)将肝脏储备功能量化后以A(5~6分)、B(7~9分)、C(10~15分)分级,总分值越高意味着肝储备功能越差。

表1 HCC的BCLC分期

期别	PS评分	肿瘤情况		肝功能状态
		数量	直径	
0期:极早期	0	单个	<2 cm	无门脉高压
A期:早期	0	≤3个	<3 cm	Child-Pugh A-B
B期:中期	0	多结节	-	Child-Pugh A-B
C期:进展期	1~2	门脉侵犯或区域淋巴结转移(N1),远处转移(M1)	-	Child-Pugh A-B
D期:终末期	3~4	多种	-	Child-Pugh C

表2 Child-Pugh评分分值

项目	评分分值		
	1分	2分	3分
总胆红素,mg/dl	<2	2~3	>3
原发性胆汁性肝硬化	<4	4~10	>10
血清白蛋白,g/dl	>3.5	2.8~3.5	<2.8
凝血酶原时间延长,s	<4	4~6	>6
腹水		轻度	中/重度
肝性脑病,级		1~2	3~4

目前,各国对肝癌的诊断与分期均不统一,诊断技术的联合应用提高了肝癌癌变检测的准确性,但降低了患者依从性,增加了患者经济负担。

3 肝癌的治疗

肝癌发病机制复杂,病因尚未完全清楚,一般采用外科手术、介入治疗、放射治疗、化疗及联合治疗等方式。目前,通过对肝癌的分子水平机制的研究,化疗集中在Raf/MAPK/ERK通路的异常活化、血管生长因子与表皮生长因子受体过度表达以及药物的联合治疗上,单用药物多选用靶向药物治疗。患者个体化的差异及遗传多样性是影响信号通路表达的主要因素,故建议进行特定的基因型检测,选择个体化治疗方案。目前,肝癌治疗方法多样化,但无治愈的方法。

3.1 手术治疗

外科治疗易受肝功能限制,其主要方法是肝切除和肝移植手术,一般要根据患者肝癌的病变程度选择针对性的治疗手段。肝储备功能较好的早期肝癌患者,首选方法为切除治疗,是肝癌治疗的首选方法^[5]。但多数局限性肝癌患者合并伴有肝硬化,且为Child-Pugh C级肝功能失代偿期,应首选肝移植手术。要根据肝癌的病变情况和肝功能代偿等级进行合理的术前评估,选择适宜的外科治疗手段。术后的护理,对于减少外科治疗后的不良反应及减轻患者的术后不适感具有重要意义。外科的肝切除与肝移植是治疗肝癌的首选方法,但易受肝功能本身的限制。

3.2 介入治疗

大部分肝癌患者不适就诊时已属中晚期,受肿瘤部位、大小及肝功能储备功能的限制,往往错过手术治疗的最佳时机。介入治疗是肝癌综合治疗中微创疗法的重要手段,能有效控制肝癌生长,达到临床治疗目的^[16],其主要分为血管性介

入疗法、非血管性介入疗法、综合性介入疗法。目前,肝动脉化疗栓塞(TACE)和经肝动脉灌注化疗(TAI)是血管性介入治疗的主要方式,TACE是非手术治疗的首选方案^[17]。介入治疗作为一种配合治疗方案,能够明显延长患者生存期。

非血管性介入治疗主要为局部消融治疗,主要包括射频消融(RFA)、微波消融(PMCT)、冷冻治疗(Cryoablation)以及无水乙醇瘤内注射(PEI)等。RFA技术安全、有效,射频电流(200~1 200 kHz)通过电极周围的正负离子震荡产生大量热量,温度较高时可使肿瘤组织坏死^[18]。1994年,首次报道PMCT在肝癌治疗成功后,该项技术被医患接受^[19],但易产生出血、肝脏损伤、感染及血红蛋白尿等严重并发症。冷冻治疗利用肿瘤组织对低温敏感的特点,采用冷冻破坏肿瘤组织的方法进行治疗,主要有物理、化学及血管效应^[20],与PEI、TACE、碘粒子植入等联合治疗,可提高疗效。PEI为瘤内注射的常用方式,使乙醇在肿瘤内弥散分布,不易向正常组织扩散,减小对正常肝组织的损害^[21]。

3.3 放射治疗

肿瘤放射治疗的基本原则是权衡其对正常组织的损伤与对肿瘤的控制。三维适形放疗(3D-CRT)技术被广泛应用于临床之后,极大促进了放射治疗在肝癌治疗中的应用。放射治疗作为肝癌的主要辅助疗法,其药物剂量受到肝脏正常组织耐受性限制,现多采用放射治疗与药物化疗、介入治疗联合,增加患者存活率。

3.4 靶向药物治疗

肝癌的形成、恶化、转移与多种基因及细胞信号传导通路具有密切的关系,根据肝癌分子机制的研究,可能潜在多个治疗靶点,为肝癌的分子靶向治疗提供了理论基础^[22]。肝癌的分子靶向药物治疗对肝癌细胞具有选择性抑制,可有效杀死肝癌细胞,降低对正常细胞或组织的毒副作用,已成为化疗的研究热点。根据靶向分子机制,肝癌的靶向治疗药物主要有以下几种:

3.4.1 多靶点激酶抑制剂 Raf/MAPK/ERK通路的异常活化是HCC中的常见现象^[23],可促进肝细胞增殖,加快肝癌细胞的侵袭,从而促进肝癌发生。索拉非尼(Sorafenib)是首个针对Raf激酶口服的抗肿瘤药,美国食品与药物管理局(FDA)2005年年底批准其用于治疗晚期肾癌,后又批准其用于无法切除治疗的HCC,原国家食品药品监督管理局(SFDA)2008年批准其用于晚期肝癌的治疗。索拉非尼通过抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)和血小板源性生长因子受体(PDGFR)阻滞肿瘤血管生成,又可通过阻滞Raf/MEK/ERK信号传导通路抑制肿瘤细胞增殖,从而发挥双重抑制、多靶点阻滞的抗HCC作用^[24]。另外,舒尼替尼(Sunitinib)是多靶点作用酪氨酸酶R的小分子抑制剂,拉帕替尼(Lapatinib)能同时抑制细胞内的EGFR(ErbB-1)和HER2(ErbB-2),有效抑制肝癌细胞生长。

3.4.2 抗血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂 肝癌作为实体性肿瘤,具有血管异常增生及促血管生成因子高表达的现象。贝伐单抗(Bevacizumab)选择性与VEGFR结合阻滞肝癌细胞的血管生成;沙利度胺(Thalidomide)可干扰促血管生成因子的表达,从而抑制肝癌细胞的生长。

3.4.3 表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂 肝癌细胞中具有高表达的EGFR,EGFR抑制剂是作用于EGFR的靶向小分子

药物,如厄洛替尼(Erlotinib)、吉非替尼(Gefitinib)主要通过EGFR胞外区竞争性配体结合,干扰肿瘤细胞EGFR的自身磷酸化,抑制信号传导系统的激活,从而抑制肝癌细胞的生长^[25]。EGFR抑制剂也可直接作用于胞内区,抑制酪氨酸酶的活性,如西妥昔单抗(Cetuximab)。

另外,某些靶向药物在肝细胞生长因子(HGF)及其受体抑制剂、DNA甲基化抑制剂、环氧合酶-2(COX-2)抑制剂、核转录因子 κ B(NF- κ B)路径取得了肝癌抑制效果。

3.5 联合治疗

化疗是肝癌治疗的重要方案,但其药物的毒副作用明显,临床上常与靶向药物联合应用,充分发挥其机制和优势,以期获得最好的治疗效果。目前,随着联合治疗研究的深入,如何将手术治疗、介入治疗、放射治疗以及化疗进行联合合理应用,提高治疗效果,成为肿瘤学的一个重要研究方向。

4 结语

肝癌为多因素、多阶段累积的结果,将作用于不同信号通路及作用靶点的药物联合应用将是未来研究的热点。针对患者个体差异及遗传多样性,实行个性化治疗并努力寻找多靶点药物的联合应用,是取得更大临床获益的有效手段。

参考文献

[1] White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(12): 1 342.

[2] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors[J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5): 35.

[3] Chen G, Lin W, Shen F, et al. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(8): 1 797.

[4] Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4 587.

[5] Tian S, Hui X, Fan Z, et al. Suppression of hepatocellular carcinoma proliferation and hepatitis B surface antigen secretion with interferon- λ 1 or PEG-interferon- λ 1[J]. *FASEB J*, 2014, 28(8): 3 528.

[6] Boyd A, Gozlan J, Maylin S, et al. Persistent viremia in HIV hepatitis B coinfecting patients undergoing long-term tenofovir: virological and clinical implications[J]. *Hepatology*, 2014, 60(2): 497.

[7] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update[J]. *AASLD Practice Guidelines*, 2010, 53(3): 1 020.

[8] 王阁, 张志敏. 肝癌发生机制的探索以及分子靶向治疗的契机与挑战[J]. *世界华人消化杂志*, 2013, 21(19): 1 791.

[9] Zhao M, He HW, Sun HX, et al. Dual knockdown of N-ras and epiregulin synergistically suppressed the growth of human hepatoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 387(2): 239.

[10] Jeon YE, Lee SC, Paik SS, et al. Histology-directed matrix-assisted laser desorption/ionization analysis reveals tissue origin and p53 status of primary liver cancers[J]. *Pathol Int*, 2011, 61(8): 449.

[11] Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update[J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 1 020.

[12] Berman DM, Karhadkar SS, Maitra A, et al. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours[J]. *Nature*, 2003, 425(6 960): 846.

[13] Osada M, Aishima S, Hirahashi M, et al. Combination of hepatocellular markers is useful for prognostication in gastric hepatoid adenocarcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(6): 1 243.

[14] 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]. *J Hepatol*, 2001, 35(3): 421.

[15] 许磊波, 王捷, 刘超. 不同分期系统对晚期肝癌肝切除患者生存的预测价值比较[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2014, 21(2): 138.

[16] 宋雷斌. 射频消融术与无水乙醇瘤内注射治疗无法手术切除的肝癌[J]. *海峡药学*, 2012, 24(10): 197.

[17] 李金燕, 白星, 任欣乐, 等. 吉西他滨联合奥沙利铂经肝动脉栓塞化疗治疗中晚期肝癌的临床疗效[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(5): 509.

[18] 刘海, 彭永红, 杨作衡. 肝癌射频治疗的进展和并发症的防治[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2004, 11(4): 371.

[19] 王洪武, 杨仁杰. 肿瘤微创治疗技术[M]. 1版. 北京: 科学技术出版社, 2007: 285-287.

[20] 陆荫英, 陈艳, 冯永毅. 肝癌冷冻治疗的临床研究进展[J]. *传染病信息*, 2009, 22(2): 123.

[21] 陈小玲. 超声介入注射无水酒精治疗肝癌[J]. *实用医技杂志*, 2004, 11(3): 377.

[22] 龚新雷, 秦叔逵. 原发性肝癌的分子靶向治疗研究新进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13(1): 1.

[23] Zhang J, Lan SJ, Liu QR, et al. Neuroglobin, a novel intracellular hexa-coordinated globin, functions as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma via Raf/MAPK/Erk [J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 83(5): 1 109.

[24] 李青, 孙燕. 肝癌靶向治疗的临床研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2010, 19(17): 1 547.

[25] 朱步东, 袁守军, 徐建明, 等. 易瑞莎对H22肝癌小鼠的抑癌作用[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(8): 684.

(收稿日期:2014-11-04 修回日期:2015-09-02)

(编辑:陶婷婷)