



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.001  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.001  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(1):1-5.

· 述评 ·

## 肝癌的转化医学研究——从基础到临床

周俭, 肖永胜

(复旦大学附属中山医院 肝癌研究所, 上海 200032)



**专家介绍:**周俭, 国家杰出青年科学基金获得者, 教育部长江学者特聘教授, 国家卫生和计划生育委员会有突出贡献中青年专家, 博士生导师, 享受国务院政府特殊津贴。复旦大学附属中山医院副院长, 复旦大学肝癌研究所副所长, 肝外科主任, 担任中国抗癌协会肝癌专业委员会候任主任委员、中国免疫协会移植分会副会长、中华医学会肿瘤学分会秘书长兼肝癌学组副组长等十余个学术团体职务。

从事肝癌临床和应用基础研究工作 24 年, 近年来每年主刀各种肝肿瘤切除和肝移植 600 例左右, 已积累 7 000 余例肝切除和 1 400 余例肝移植临床经验, 肝外科手术例数在国内外同行中名列前茅, 成功完成亚洲首例报道的联合肝脏离断和门静脉结扎的二步肝切除术 (ALPPS) 治疗传统手术不能切除的巨大肝癌, 并在全国多家医院推广应用。同时紧密围绕肝癌早期诊断和转移复发的分子机制及防治开展了系统的应用基础研究, 具有多项创新性的成果, 4 次荣获国家科技进步奖 (以第二完成人获得 2 次), 先后主持国家 863 计划、国家重大专项课题、国家自然科学基金 (5 项) 等省部级以上科研项目 17 项。在 *J Clin Oncol*、*Hepatology*、*Clin Cancer Res*、*Cancer Res* 等杂志, 以第一或通讯作者发表论文 98 篇 (SCI 论文 64 篇, IF=325.899, IF>10 论文 9 篇), 获发明专利 4 项。曾荣获谈家桢生命科学创新奖、吴孟超医学青年基金奖、裘法祖普通外科医学青年奖以及上海市银蛇奖等荣誉奖项。

### 摘要

肝细胞癌的总疗效不佳, 基础研究与临床实践之间的巨大鸿沟是导致疗效难以进一步提高的瓶颈。转化医学从肝癌的早期诊断、药物筛选、干预新策略的制定、现有治疗方法不足的弥补以及复发转移的早期预测等方面为肝癌实现从基础研究到临床实践的跨越搭建了重要桥梁。

### 关键词

癌, 肝细胞; 转化医学研究

中图分类号: R735.7

## Translational medical research of hepatocellular carcinoma: from bench to bedside

ZHOU Jian, XIAO Yongsheng

(Liver Cancer Institute, Affiliated Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

### Abstract

The overall efficacy in treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) is not satisfactory, and the huge gap between basic science and clinical practice is a major bottleneck for the failure of its further improvement. Translational medicine builds an important bridge to connect between HCC basic research and clinical practice

收稿日期: 2015-12-01; 修订日期: 2015-12-15。

通信作者: 周俭, Email: zhou.jian@zs-hospital.sh.cn

from the respects of early diagnosis, drug screening, new intervention strategy making, and compensation for the shortcomings of the recent treatment methods as well as early prediction of recurrence and metastasis.

**Key words**

Carcinoma, Hepatocellular; Translational Medical Research

**CLC number:** R735.7

肝细胞癌（以下简称肝癌）是严重威胁我国人民健康的恶性肿瘤，据 WHO 统计，2012 年全球 50% 以上的新发肝癌患者出现在中国，肝癌已经成为我国第二位的肿瘤死亡原因。根治性切除仍然是肝癌患者获得长期生存的重要手段，但大多数肝癌在明确诊断时已属晚期，切除率低于 30%，而且即使是根治性切除，5 年复发率亦超过 60%，因此肝癌的总体预后仍然很差，总体 5 年生存率 7%~10%。尽管包括基因组、转录组、蛋白质组、代谢组为代表的组学，分子生物学的进步使得肝癌的基础研究获得了高速进展，但许多从事基础医学研究人员缺乏临床医学背景，其成果无法及时与临床相结合；另一方面，大多数临床医师每天忙于诊疗工作而无暇顾及科学研究，而使临床研究相对滞后，最终导致基础研究的重要进展没有转变为临床可用的诊疗方法让患者真正从中受益。如何打破基础研究与应用之间的巨大鸿沟，将组学时代发现的海量信息变为临床可用的技术是目前迫切需要解决的难题，也是进一步提高肝癌疗效的关键。转化医学就是为适应这一从基础到临床的实际需求而出现的一种新型医学研究模式。

## 1 转化医学的概念

转化医学（translational medicine），又称为转化研究（translational research），由著名医学杂志《Lancet》1996 年首次提出<sup>[1]</sup>，2003 年由美国国立卫生研究院（NIH）制定了详细转化医学研究规划行动路线图<sup>[2]</sup>。它强调以临床研究为中心，从临床工作中发现和提出问题，将基础研究最新成果快速、有效地转化应用于临床，并进一步在应用过程中发现和提出新的问题。所以，转化医学是从实验室到临床（bench to bedside），再从临床到实验室（bedside to bench）的一个连续、双向、开放、循环式的研究过程（简称 B2B）<sup>[3]</sup>。转化医学是医学研究的最终目的，也是科技创新走产、学、研相结合道路的具体体现，是基础医

学走向应用医学的必然。

## 2 肝癌的转化医学研究

肝癌是受多因素影响、多基因参与、多步骤发展的全身性疾病，涉及癌细胞、微环境和机体（包括遗传、代谢、免疫等）三方面相互作用的复杂过程。我国的肝癌研究经过 50 余年的发展，在肝癌的流行病学、发病机制以及诊断、治疗等方面均已形成相对完整的体系，但近 10 年来肝癌治疗的效果并未获得显著的提高，究其原因主要有以下 3 个方面：其一，肝癌发病隐匿，早期诊断仍存在困难；其二，缺乏新的有效的药物及干预措施；其三，各种治疗技术都遭遇了“瓶颈”。因此肝癌基础研究向临床转化主要从完善早期诊断手段、筛选有效的药物、发展新的干预策略及弥补现有治疗方法的不足等几方面入手。

### 2.1 肝癌早期诊断标志物的筛选及验证

基于血浆 microRNA 的高度稳定性、肿瘤特异性及可动态、连续监测的特点，复旦大学附属中山医院肝癌研究所（简称本所）从 137 例肝病患者的血浆中初步筛选出 15 个候选 microRNA，接下来在 407 例训练集肝病患者进行定量 RT-PCR 研究，最终确定了 7 个 microRNA，构建了肝癌的诊断模型，并在 390 例肝病患者中进行了前瞻性的验证，总体肝癌诊断的准确率高达 88%，显著优于目前临床上最常用的诊断标志物甲胎蛋白（AFP），此研究成果 2011 年发表在影响因子为 18 分的 Journal of Clinical Oncology 杂志上<sup>[4]</sup>，同期配发的编者按指出：该 microRNA 诊断模型具有足够的准确性将肝癌和正常人、慢性乙肝和肝硬化区分开，该 microRNA 诊断模型有望成为肝癌筛查的首选手段<sup>[5]</sup>。目前该诊断模型已获得祖国大陆、香港及美国的专利授权，商品化的试剂盒已报批 SFDA，相信在不久的将来由此 7 个 microRNA 构建的肝癌诊断试剂盒能为更多的肝癌患者获得早期诊断带来福音。

## 2.2 肝癌有效药物的筛选及验证

本所作为以肝癌的临床研究为重点的研究所, 一直致力于探索新的有效治疗肝癌的药物, 并从基础研究中找到一些有潜在应用价值的药物。肝癌细胞及门静脉癌栓中均高表达一种叫 PD-ECGF 的细胞因子, 该细胞因子与胸苷磷酸化酶是同一物质, 能催化 5-FU 的前体药物在细胞内转换成 5-FU, 本所首次报道了新一代的 5-FU 的前体药物卡培他滨(希罗达)能在 PD-ECGF 的作用下转换为 5-FU, 从而选择性的杀伤肝癌细胞, 进而抑制肝癌切除术后复发与转移<sup>[6]</sup>。临床应用表明, 希罗达能够治疗肝癌切除术后的肺转移, 并在前瞻性的临床随机对照研究中取得不错的效果<sup>[7]</sup>。早在 2000 年本所的研究就表明干扰素通过抑制血管生成的途径抑制裸鼠肝癌模型中肝癌切除术后的复发与转移<sup>[8]</sup>, 并于 2006 年发表了前瞻性的随机对照的临床研究结果, 干扰素通过延迟复发时间、改善肝癌患者切除术后的总体生存率<sup>[9]</sup>。面对国际上对干扰素预防肝癌切除术后复发转移疗效研究的不一致性, 本所和美国 Wang XW 教授合作研究发现, microRNA-26 低表达的肝癌患者预后不佳, 但这部分患者对干扰素的治疗反应却较好, 该研究结果发表在 *New England Journal of Medicine* 上<sup>[10]</sup>。目前正在国内多中心的前瞻性随机对照研究, 以验证 microRNA-26 低表达的肝癌患者中干扰素预防复发转移的作用。

## 2.3 肝癌新的干预策略的发展

基础研究表明, 新型的抗排异药物雷帕霉素通过 mTOR 途径具有抗肿瘤的作用, 而索拉非尼到目前为止仍为治疗晚期肝癌的首选药物, 本所国际上首次报道雷帕霉素与索拉非尼联合具有协同抗肝癌转移复发的作用, 其机制与 PDGFR  $\beta$ -PI3K-Akt-mTORC2 信号通路有关<sup>[11]</sup>。随后有临床报道 1 例肝癌肝移植术后 19 个月出现肺转移, 应用雷帕霉素联合索拉非尼方案治疗 3 个月后病情获得缓解控制<sup>[12]</sup>。雷帕霉素联合索拉非尼方案已被意大利米兰国家癌症中心、德国美因茨约翰尼斯-古腾堡大学医学中西及西班牙 5 家肝移植中心所采用。该新方案已在全国 24 家移植中心推广使用, 使肝癌肝移植 5 年生存率提高了 9.8%。

针对肝癌特有的转移模式——门静脉癌栓的形成, 本所深入研究了其形成的机制, 既与患者的血流动力学改变、凝血系统异常、免疫功能下降有关,

也与肝癌细胞自身诱导血管生成能力、侵袭能力及趋化能力增强有关, 在机制研究的基础上国内首创肝癌门静脉癌栓的综合治疗新策略, 即肝癌切除, 门静脉取栓, 门静脉化疗泵植入, 术后门静脉化疗泵内注入肝素、持续门静脉灌注化疗联合肝动脉化疗栓塞的多模式综合治疗<sup>[13]</sup>, 将肝癌合并门静脉癌栓患者的 5 年生存率提高了 14.8%。

肝癌的复发转移是进一步提高肝癌疗效的最大瓶颈, 本所研究表明, 肝癌的转移复发与癌周微环境关系密切, 癌周肝组织内含有 17 个炎症免疫相关基因可以独立预测肝癌的复发与转移<sup>[14]</sup>, 微环境内的中性粒细胞通过活化癌细胞内 PI3K-Akt、ERK1/2 信号通路促进肝癌的侵袭与转移<sup>[15]</sup>, 而具有抗炎作用的阿司匹林、塞来昔布等药物在一定程度上可以降低肝癌的复发与转移。此外研究表明, 肝癌微环境中瘤周巨噬细胞密度及巨噬集落刺激因子与转移复发密切相关<sup>[16]</sup>, 唑来膦酸通过清除癌周的巨噬细胞从而增强索拉非尼的治疗效果<sup>[17]</sup>。CD151/integrin  $\alpha 6$  复合物通过多条信号途径参与肝癌的进展及 EMT 形成, 制备特异性的单克隆抗体, 阻断 CD151/integrin  $\alpha 6$  复合物, 从而抑制肝癌的侵袭与转移, 该单克隆抗体有望成为新的待筛选的治疗肝癌的药物<sup>[18-20]</sup>。在我国, 肝癌患者 80% 以上合并乙型肝炎病毒的感染, 血清中 HBeAg 高水平是肝癌术后复发的高危因素<sup>[21]</sup>, 抗乙肝病毒治疗通过清除病毒, 促进了残肝的再生, 提高了接受后续治疗的耐受性, 从而延长高滴度 HBV DNA 患者的术后总生存时间<sup>[22]</sup>。

## 2.4 肝癌现有治疗方法不足的弥补

现有的肝癌治疗方法都有其瓶颈所在, 包括切除、消融、放疗、化疗以及靶向治疗在内的肝癌五大治疗手段, 在肯定其疗效的同时也有反作用, 反作用与现有治疗方法使肝癌局部缺氧, 进而产生炎症反应、抑制免疫有关, 也与现有治疗方法通过诱导 EMT、促进转移有关。放疗可通过上调 MMP-2、VEGF, 下调 cadherin 表达促进肝癌的转移, 而联合应用阿司匹林与干扰素对抗这些机制而达到抑制放疗后肝内播散与肺转移<sup>[23]</sup>。姑息性切除可通过上调 MMP-2、VEGF 促进残癌的侵袭与转移, 而干扰素、丹参酮部分可逆转这一过程而达到抑制转移、延长生存的功效<sup>[24]</sup>。肝动脉结扎导致组织缺氧、E-cadherin 下调、vimemtin、N-cadherin 上调, 从而诱导肝癌细胞发生 EMT,

促进残癌的肺转移,干扰素联合西乐葆可抑制肺转移<sup>[25]</sup>。以奥沙利铂为主的化疗,通过上调肝癌干细胞相关标志物的表达促进肺转移的发生,而扶正为主的中药小复方“松友饮”具有下调干细胞标志物的作用,从而提高奥沙利铂的疗效<sup>[26]</sup>。索拉非尼在抑制肿瘤生长的同时,下调 HTATIP2 基因促进肝癌的转移,而阿司匹林恰好通过上调该基因的表达而达到抑制转移、延长生存的作用<sup>[27]</sup>。靶向药物索拉非尼治疗后会诱发肝癌细胞启动自噬保护机制,从而影响索拉非尼的疗效,针对自噬的靶向药物-氯喹与索拉非尼联合治疗具有协同抗肿瘤作用<sup>[28]</sup>。

### 3 肝癌转移复发的早期预警

尽管肝癌转移复发这一科学问题先前已有过大量的研究,但先前的研究往往关注的是蛋白质或核酸的作用,而实施肿瘤转移复发的最小单位—播散的肿瘤细胞却被大多数研究者所忽视。本所在肝癌干细胞研究的基础上,创新性提出了外周血中表达干细胞标志物 EpCAM 的循环肿瘤细胞(CTC)能够对肝癌的复发转移早期预警<sup>[29]</sup>。通过阴性富集最大程度去除背景白细胞,利用 qRT-PCR 方法检测 EpCAM mRNA,该检测平台能够在 5 mL 外周血、4 h 之内、以低廉的价格高度敏感、特异性检出 CTC<sup>[30]</sup>。结果表明,CTC  $\geq 2$ ,肝癌复发风险明显增高,而如果再结合肿瘤切缘  $\leq 1$  cm,复发风险会进一步增高,针对这样的患者,早期进行抗复发转移的治疗具有更大的意义。

### 4 展 望

癌症临床研究需要新思路、新策略、新方向及新技术。转化医学给目前处于困境的癌症临床研究带来了新的曙光。如果我们能充分发挥我国肝癌病例自愿丰富的特色与优势,前沿跟踪与自主创新相结合,找出适合我国国情的肝癌转化医学之路,将有效提高肝癌治疗效果,给广大人民群众造福,也才能使我国的肝癌的临床研究在国际舞台上拓展更大的空间。

#### 参考文献

[1] Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational

medicine[J]. *Lancet*, 1996, 348(9025):422.

- [2] Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap[J]. *Science*, 2003, 302(5642):63-72.
- [3] Marincola FM. Translational Medicine: A two-way road[J]. *J Transl Med*, 2003, 1(1):1.
- [4] Zhou J, Yu L, Gao X, et al. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36):4781-4788.
- [5] Chen CJ, Lee MH. Early diagnosis of hepatocellular carcinoma by multiple microRNAs: validity, efficacy, and cost-effectiveness[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36):4745-4747.
- [6] Zhou J, Tang ZY, Fan J, et al. Capecitabine inhibits postoperative recurrence and metastasis after liver cancer resection in nude mice with relation to the expression of platelet-derived endothelial cell growth factor[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(16 Pt 1):6030-6037.
- [7] Xia Y, Qiu Y, Li J, et al. Adjuvant therapy with capecitabine postpones recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection: a randomized controlled trial[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(12):3137-3144.
- [8] Wang L, Tang ZY, Qin LX, et al. High-dose and long-term therapy with interferon- $\alpha$  inhibits tumor growth and recurrence in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts with high metastatic potential[J]. *Hepatology*, 2000, 32(1):43-48.
- [9] Sun HC, Tang ZY, Wang L, et al. Postoperative interferon  $\alpha$  treatment postponed recurrence and improved overall survival in patients after curative resection of HBV-related hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2006, 132(7):458-465.
- [10] Ji J, Shi J, Budhu A, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(15):1437-1447.
- [11] Wang Z, Zhou J, Fan J, et al. Effect of rapamycin alone and in combination with sorafenib in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(16):5124-5130.
- [12] Wang Y, Speeg KV, Washburn WK, et al. Sirolimus plus sorafenib in treating HCC recurrence after liver transplantation: a case report[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(43):5518-5522.
- [13] Fan J, Wu ZQ, Zhou J, et al. Hepatocellular carcinoma associated with tumor thrombosis in the portal vein: the effects of different treatments[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2003, 2(4):513-519.
- [14] Budhu A, Forgues M, Ye QH, et al. Prediction of venous metastases, recurrence, and prognosis in hepatocellular carcinoma based on a unique immune response signature of the liver microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2006, 10(2):99-111.
- [15] Zhou SL, Dai Z, Zhou ZJ, et al. Overexpression of CXCL5 mediates neutrophil infiltration and indicates poor prognosis for hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6):2242-2254.
- [16] Zhu XD, Zhang JB, Zhuang PY, et al. High expression of

- macrophage colony-stimulating factor in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16):2707-2716.
- [17] Zhang W, Zhu XD, Sun HC, et al. Depletion of tumor-associated macrophages enhances the effect of sorafenib in metastatic liver cancer models by antimetastatic and antiangiogenic effects[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(13):3420-3430.
- [18] Ke AW, Shi GM, Zhou J, et al. Role of overexpression of CD151 and/or c-Met in predicting prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2009, 49(2):491-503.
- [19] Shi GM, Ke AW, Zhou J, et al. CD151 modulates expression of matrix metalloproteinase 9 and promotes neoangiogenesis and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 52(1):183-196.
- [20] Ke AW, Shi GM, Zhou J, et al. CD151 amplifies signalling by integrin  $\alpha 6 \beta 1$  to PI3K and induces the epithelial-mesenchymal transition in HCC cells[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5):1629-1641.
- [21] Sun HC, Zhang W, Qin LX, et al. Positive serum hepatitis B e antigen is associated with high risk of early recurrence and poorer survival in patients after curative resection of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(5):684-690.
- [22] Li N, Lai EC, Shi J, et al. A comparative study of antiviral therapy after resection of hepatocellular carcinoma in the immune-active phase of hepatitis B virus infection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(1):179-185.
- [23] Li T, Dong ZR, Guo ZY, et al. Aspirin enhances IFN- $\alpha$ -induced growth inhibition and apoptosis of hepatocellular carcinoma via JAK1/STAT1 pathway[J]. *Cancer Gene Ther*, 2013, 20(6):366-374.
- [24] Huang XY, Huang ZL, Wang L, et al. Herbal compound "Songyou Yin" reinforced the ability of interferon- $\alpha$  to inhibit the enhanced metastatic potential induced by palliative resection of hepatocellular carcinoma in nude mice[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:580. doi: 10.1186/1471-2407-10-580.
- [25] Liu L, Ren ZG, Shen Y, et al. Influence of hepatic artery occlusion on tumor growth and metastatic potential in a human orthotopic hepatoma nude mouse model: relevance of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(1):120-128.
- [26] Xiong W, Ren ZG, Qiu SJ, et al. Residual hepatocellular carcinoma after oxaliplatin treatment has increased metastatic potential in a nude mouse model and is attenuated by Songyou Yin[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10:219.
- [27] Zhang W, Sun HC, Wang WQ, et al. Sorafenib down-regulates expression of HTATIP2 to promote invasiveness and metastasis of orthotopic hepatocellular carcinoma tumors in mice[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(6):1641-1649.
- [28] Ding ZB, Hui B, Shi YH, et al. Autophagy activation in hepatocellular carcinoma contributes to the tolerance of oxaliplatin via reactive oxygen species modulation[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(19):6229-6238.
- [29] Sun YF, Xu Y, Yang XR, et al. Circulating stem cell-like epithelial cell adhesion molecule-positive tumor cells indicate poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4):1458-1468.
- [30] Guo W, Yang XR, Sun YF, et al. Clinical significance of EpCAM-positive circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma by an optimized negative enrichment and qRT-PCR-based platform[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23):6212-6222.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 周俭, 肖永胜. 肝癌的转化医学研究——从基础到临床[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(1):1-5. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.001

Cite this article as: ZHOU J, XIAO YS. Translational medical research of hepatocellular carcinoma: from bench to bedside[J]. *Chin J Gen Surg*, 2016, 25(1):1-5. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.01.001



微信扫一扫  
关注该公众号

## 敬请关注《中国普通外科杂志》官方微信平台

《中国普通外科杂志》官方公众微信正式上线启动(微信号: ZGPTWKZZ), 我们将通过微信平台定期或不定期推送本刊的优秀文章、工作信息、活动通知等, 以及国内外最新研究成果与进展等。同时, 您也可在微信上留言, 向我们咨询相关问题, 并对我们的工作提出意见和建议。《中国普通外科杂志》公众微信号的开通是我们在移动互联微时代背景下的创新求变之举, 希望能为广大读者与作者带来更多的温馨和便利。

欢迎扫描二维码, 关注《中国普通外科杂志》杂志社官方微信服务平台。

中国普通外科杂志编辑部