

## 甲胎蛋白:治疗肝癌的新靶点

朱明月<sup>1,2</sup>,李孟森<sup>1,2,3</sup>

(1.海南省肿瘤发生和干预重点实验室,海南 海口 571199;

2.海南医学院分子生物学重点实验室,海南 海口 571199;

3.海南医学院肿瘤研究所,海南 海口 571100)

**【摘要】** 甲胎蛋白(Alpha fetoprotein, AFP)在肝癌发生过程中所起的生物学作用一直是个谜。由于其是肝癌细胞高特异性表达的蛋白质,临床上作为诊断肝癌的金标准,但是AFP在肝癌发生过程有何功能并不清楚。最近我们的研究发现,AFP具有信息调控分子样作用,AFP不仅能与维甲酸受体- $\beta$  (RAR- $\beta$ )结合,阻遏RAR- $\beta$ 进入细胞核内调节靶基因的表达,同时也能抑制Caspase-3的活性,阻断凋亡信号的传递,更重要的是AFP激活PI3/AKT等生长信号途径,提示AFP具有抗凋亡诱导的功能,靶向抑制AFP表达能增加肝癌细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)和全反式维甲酸(ATRA)的敏感性,新发现AFP的这些功能,预示它是肝癌细胞耐药的新靶点,为肝癌的生物治疗提供新的思路和策略。

**【关键词】** 甲胎蛋白;肝癌;治疗;新靶点

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2014)01-0001-04

**Novel function of alpha fetoprotein: A drug therapeutical target of hepatocellular carcinoma.** ZHU Ming-yue<sup>1,2</sup>, LI Meng-sen<sup>1,2,3</sup>. 1. Hainan Provincial Key Laboratory of Carcinogenesis and Intervention, Haikou, Hainan Province, 571199; 2. Key Laboratory of Molecular Biology of Hainan Medical College, Haikou, Hainan Province, 571199; 3. Tumor Institution of Hainan Medical College, Haikou, Hainan Province, 571100

**【Abstract】** Alpha-fetoprotein (AFP) associated with the development of hepatocellular carcinomas (HCC). AFP was applied to as a golden tumor marker for diagnosing HCC due to AFP gene was activated in early stage of malignant transformation of liver cell. However, the molecular mechanisms that the role of AFP on hepatocarcinogenesis remain poorly understood. Recently, we found that AFP not only exerted role on impeding all trans retinoid acid receptor-b (RAR-b) regulated expression of target genes, but also blocked transduction of apoptotic signal through suppressing the activity of caspase-3; Importantly, AFP has a function to activate phosphoinositide-3-kinase(PI3K)/protein kinase B (AKT) signal transduction via inhibiting activity of PTEN. These datum implied that AFP plays critical role on anti-apoptosis of HCC. AFP Inhibited expression of AFP was able to augment HCC sensitivity to tumor necrosis factor-related apoptosis-induced ligand (TRAIL) and all trans retinoid acid. These datum evidenced that AFP has a function for driving malignant transformation of liver cells and antagonizing apoptotic induced by agents of HCC. Revealed novel function of AFP foreshowed that AFP maybe play a pioneer factor role on driving malignant transformation of liver cells, and AFP was used as a gene target for therapy of HCC.

**【Key words】** Alpha fetoprotein(AFP); Malignant transformation of liver cells; apoptosis; Therapy of hepatocellular carcinoma.

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是严重威胁人类健康的重大疾病,是癌症发病谱中最常见的癌症类型之一,在全球范围内肿瘤相关性死亡因素中排名第三,全球每年有超过60万新发病例。肝癌的发生与肝炎病毒感染密切相关,由于我国是肝炎病毒感染的高发国家,因而我国肝癌发病率远高于世界平

均水平,我国每年约有11万人死于肝癌<sup>[1]</sup>。由于肝癌发生过程有很大的隐蔽性,且有易发生早期转移、浸润至邻近及更远组织的倾向,所以肝癌的预防和治疗是世界性医学难题,至今仍缺乏有效防治手段。因而预警肝癌发生以及肝癌发病机制的研究受到国内外医学界和生命科学界的广泛关注。由于甲胎蛋白

基金项目:国家自然科学基金(编号:81260306,81160261,31060164,30960153);教育部新世纪优秀人才支持计划(编号:NCET-10-0124);教育部科学技术研究重点项目(编号:211146);海南省重点科技项目(编号:DZX20110038);海南省自然科学基金(编号:309034,310044)资助。

通信作者:李孟森。E-mail:mengsenli@163.com

(Alpha fetoprotein, AFP)是目前临床上用于诊断肝癌的高特异性标志物,所以近期对 AFP 在肝癌发生过程发挥的作用进行一系列研究,试图探索 AFP 在肝细胞恶性转化、肝癌细胞增殖和调控过程中的作用机制,对重新认识 AFP 的生物学功能及其在肝癌靶向治疗的价值有重要的科学意义。

### 1 AFP在乙型肝炎病毒诱导肝细胞恶性转化过程的作用

肝细胞感染乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)是诱发肝癌的重要因素,80%以上的肝癌发生与感染 HBV 或丙型肝炎病毒有关<sup>[2]</sup>。尽管 HBV 没有直接诱导肝细胞恶性转化的功能<sup>[3-4]</sup>,但是 HBV 的 x 蛋白(HBx)则能通过调节细胞内的信号传递,包括激活 PI3K/AKT 信号,促进肝细胞的恶性转化<sup>[5-6]</sup>、癌细胞的增殖和癌细胞的增殖<sup>[7]</sup>,并且有诱导肝癌血管生成和促进癌细胞转移的作用<sup>[8]</sup>。AFP 是肝癌细胞合成的高特异性蛋白质,许多肝癌患者(70%~80%)在发病期间都有 AFP 基因高表达的特征。AFP 是一种胚原蛋白,其基因在胎儿发育过程开放表达,而在人出生两年后基本处于关闭状态,但是在成年人肝细胞恶性转化的早期,肝细胞内的 AFP 基因重新被激活而大量表达,所以在临床上,AFP 被用作诊断肝癌的经典肿瘤标记物和金标准,但是,肝癌细胞分泌的 AFP 在肝癌发生过程中发挥何种作用并不清楚。大量研究<sup>[9-12]</sup>发现,AFP 具有刺激肝癌细胞增殖的功能,近期我们研究<sup>[13]</sup>发现,AFP 具有激活 PI3K/AKT 信号的功能,通过该信号途径诱导癌基因的表达,促进肝癌细胞增殖,这些研究结果提示,AFP 具有诱导肝癌细胞增殖的生物学功能。然而在肝细胞感染乙型肝炎病毒后是否通过激活 AFP 基因表达,驱动肝细胞恶性转化?因为 AFP 表达是肝细胞恶性转化过程的早期事件,暗示 AFP 基因表达可能与肝细胞恶性转化密切相关。有研究表明,HBx 能通过抑制 p53 对 AFP 基因的阻遏作用,导致 AFP 基因被激活而表达<sup>[14-15]</sup>,由于 HBx 具有激活 PI3K/AKT 信号传递诱导肝癌发生的功能<sup>[16-17]</sup>,所以可以确定,PI3K/AKT 活化与 HBx 诱导肝癌发生密切相关,但是 HBx 如何激活 PI3K/AKT 信号并不清楚。近期我们用载体的肝癌标本以及体外细胞研究 HBx 在诱导肝细胞恶性转化过程和 AFP 发挥的作用,研究结果表明,在 HBx 诱导肝细胞恶性转化的进程中,AFP 优先于其他癌基因如 Src、Ras 等基因的表达,进一步研究发现,AFP 能激活 PI3K/AKT 信号,通过该信号促进 Src、Ras 蛋白的合成<sup>[18]</sup>,这些研究结果,提供一条清晰的信息调节通路:HBx 抑制

p53 对 AFP 启动子的阻遏活性→AFP 表达升高→激活 PI3K/AKT 信号→诱导 Src、Ras 等基因的表达→促进肝细胞恶性转化。因此,HBx 对 AFP 表达的优先选择性具有间接激活 PI3K/AKT 的作用,这是 HBx 诱导肝癌发生的重要环节,解释了临床上早期肝癌患者检测到 AFP 以及 AFP 作为肝癌特异性标志物的内在机制。

### 2 AFP调控肝癌细胞增殖和抗凋亡作用

AFP 是肝癌细胞表达的高特异性蛋白质,肝炎病毒是诱发肝癌的关键生物因素,在活动性肝炎或肝硬化后期,血清中可检验出高含量的 AFP 存在,这是肝细胞向肝癌转化的重要标志。一些研究<sup>[19-23]</sup>发现 AFP 在肿瘤发生过程中所起的作用,表现出“双向性”,对于乳腺癌细胞,其有抑制癌细胞增殖作用,但是 AFP 基因的转录抑制因子 ATBF1A 的高表达能增加乳腺癌患者向好的预后效果<sup>[24]</sup>;对于消化道肿瘤,AFP 的表达与肿瘤的增殖和转移密切相关,近期研究<sup>[25-28]</sup>发现 AFP 能促进胃癌细胞的增殖和转移;对于肝癌,早期研究已经发现 AFP 具有促进肝癌细胞增殖的生物学功能<sup>[9-10]</sup>,近期 Hung 等<sup>[29]</sup>用 66 例肝癌患者的癌组织和其配对的肝组织为对象,采用蛋白质杂交和免疫组化方法观察发现,抑制 AFP 表达的转录调节因子 LHX4 在癌组织表达明显降低,提示 AFP 的高表达具有促进肝癌发生的生物学作用,而且 Ho 等<sup>[30]</sup>研究发现纤维细胞生长因子受体-4 通过其介导的信号促进 AFP 表达从而驱动肝癌发生的进程;动物实验也证明抑制 AFP 的表达能有效的诱导肝癌细胞在体内的凋亡<sup>[31]</sup>。有研究<sup>[11,32]</sup>结果也表明,AFP 与其受体结合,通过激活 Ca<sup>2+</sup>信号途径,促进癌基因 c-fos, c-jun、ras 等基因的表达,刺激肝癌细胞生长。这些研究结果表明,AFP 在肝癌的发生过程中具有促进癌细胞增殖作用,提示 AFP 有抗凋亡诱导的生物学功能。

### 3 AFP作为治疗肝癌生物治疗的新靶点

尽管 AFP 能促进肝癌细胞增殖,但是 AFP 通过何种机制促进肝癌细胞增殖并不清楚,而且 AFP 是否通过促增殖的方式对抗凋亡诱导?研究<sup>[33]</sup>已经发现,肝癌细胞不仅能抵抗体内分泌的肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)等细胞因子诱导的凋亡,而且也有耐受化学药物毒性的特性<sup>[34]</sup>,但是肝癌细胞内哪些因子在肝癌耐药过程中发挥重要作用,是研究生物治疗肝癌的重大问题。Tang 等<sup>[35-36]</sup>研究发现靶向抑制 AFP 表达,能阻止肝癌细胞的增殖并能诱导肝癌细胞凋亡。AFP 是肝癌细胞分泌的高特异性蛋白,我们推测,在肝癌的发生过程中,癌细胞高表达

的AFP不仅仅作为一个标志物,而是具有调控细胞生长的物质,因为按照细胞高度利用蛋白质特性,其不可能合成一种没有生物活性的蛋白质,所以肝癌细胞表达AFP在细胞内外必定有未曾发现的生物学功能。我们近期已经发现在人肝癌细胞<sup>[11]</sup>、人子宫颈癌细胞<sup>[37]</sup>、NIH3T3细胞<sup>[38]</sup>膜表面存在不同亲和常数的受体,既然有受体的存在,就有其调节细胞生长活性的存在。有研究<sup>[11,37]</sup>发现,AFP与细胞膜受体结合后能通过影响细胞内的第二信息物质cAMP和Ca<sup>2+</sup>等的浓度,从而调控转录调节因子的作用,影响癌基因的表达;尽管有些肝癌患者的血清检测AFP的含量是阴性,但是,并不是这些患者的肝癌细胞不合成AFP,而是合成的AFP并不分泌到血液缘故,这些在细胞内的AFP同样发挥抗凋亡作用。研究<sup>[39]</sup>发现,肝癌细胞内的AFP选择性与促进凋亡信号的关键物质Caspase-3结合,抑制TRAIL受体介导的信号传递,而且AFP还具有抑制全反式维甲酸受体(ATRA)- $\beta$ (RAR- $\beta$ )的功能,阻止RAR- $\beta$ 向胞核转移,抑制其转录功能,而RAR- $\beta$ 是一个重要的肿瘤抑制因子,其能抑制Survivin等基因的表达,所以AFP也能通过抑制RAR- $\beta$ 的作用<sup>[40]</sup>;近期研究发现,AFP通过抑制RAR- $\beta$ 导致GADD153表达下降<sup>[41]</sup>,以及Fn14表达升高<sup>[42]</sup>,因为GADD153是诱导肿瘤细胞凋亡的细胞因子,而Fn14则是促进肿瘤细胞增殖蛋白,也就是AFP不仅影响凋亡信号的传递,同时也能影响凋亡相关基因的表达,通过这些方式增加肝癌细胞抵抗ATRA的作用;近期有研究<sup>[13,43,44]</sup>也发现,AFP能与PTEN结合,通过抑制PTEN的酶活性,激活肝癌细胞内磷酸酰肌醇-3激酶(PI3K)和蛋白激酶B(AKT)活性,通过激活PI3K/AKT信号途径促使肝癌细胞耐受凋亡的诱导。这些研究结果提示,AFP是肝癌细胞耐受凋亡诱导的一个关键的靶分子,AFP在细胞外,不仅通过与其受体的作用,激活生长信号的传递,而且AFP在细胞内也能通过抑制凋亡信号的转导和激活生长信号的传递,促使肝癌细胞耐受化学药物和生物药物诱导的凋亡。所以,AFP的抗凋亡作用不仅通过促增殖而且也能通过抑制凋亡信号以及激活生长信号的作用对抗体内细胞因子、化学药物诱导凋亡。这些研究逐步揭示了甲胎蛋白所隐藏的生物学功能及其作用机制,这是AFP具有信息调节分子样作用和作为靶分子治疗肝癌的新发现,为肝癌的生物治疗提供新的策略,也将为肝癌的药物疗法带来新希望。

#### 4 AFP作为靶向治疗肝癌的展望

目前,AFP在肝癌的发生和抗凋亡过程中的作用

机制并没有完全清楚,当前的研究结果已经显示,AFP在肝癌的发生过程中发挥关键性作用,而且其已经是医学界公认的为数不多的高特异性肿瘤标志物,其生物学功能得到广泛的关注。由于AFP基因在肝癌的演进过程并未发现与耐药相关的任何突变,而是基因表达发生改变,特别是在肝炎病毒的胁迫下其基因如何从关闭到开放的表观遗传修饰改变,不同于突变,表观遗传改变是细胞快速应对环境变化的重要机制。因此研究AFP基因以及其翻译后的表观遗传修饰改变是探索AFP功能的关键问题,也是探索AFP作为治疗肝癌新靶点的核心问题。深入研究AFP基因表观遗传学的改变,不仅能阐明AFP在病毒性肝癌发生过程的作用机制,而且能揭示AFP所隐藏的生物学功能,对认识肝癌发生、转移、耐药和靶向生物治疗有非常重要的临床意义。

#### 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- Liu S, Zhang H, Gu C, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: A Meta-Analysis [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(15): 1066-1082.
- Kekulé AS, Lauer U, Weiss L, et al. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumour promoter signalling pathway [J]. Nature, 1993, 361(6414): 742-745.
- Twu JS, Lai MY, Chen DS, et al. Activation of protooncogene c-jun by the X protein of hepatitis B virus [J]. Virology, 1993, 192(1): 346-350.
- Arzumanyan A, Sambandam V, Clayton MM, et al. Hedgehog signaling blockade delays hepatocarcinogenesis induced by hepatitis B virus X protein [J]. Cancer Res, 2012, 72(22): 5912-5920.
- Kang-Park S, Im JH, Lee JH, et al. PTEN modulates hepatitis B virus-X protein induced survival signaling in Chang liver cells [J]. Virus Res, 2006, 122(1-2): 53-60.
- Wang F, Fei H, Lian L, et al. Hepatitis B x-interacting protein induces HepG2 cell proliferation through activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway [J]. Exp Biol Med, 2011, 236(1): 62-69.
- Sanz-Cameno P, Martin-Vilchez S, Lara-Pezzi E, et al. Hepatitis B virus promotes angiopoietin-2 expression in liver tissue: role of HBV x protein [J]. Am J Pathol, 2006, 169(4): 1215-1222.
- Wang XW, Xu B. Stimulation of tumor-cell growth by alpha-fetoprotein [J]. Int J Cancer, 1998, 75(4): 596-599.
- Wang XW, Xie H. Alpha-fetoprotein enhances the proliferation of human hepatoma cells in vitro [J]. Life Sci, 1999, 64(1): 17-23.
- Li MS, Li PF, He SP, et al. The promoting molecular mechanism of alpha-fetoprotein on the growth of human hepatoma Bel7402 cell line [J]. World J Gastroenterol, 2002, 8(3): 469-475.
- Yang X, Zhang Y, Zhang L, et al. Silencing alpha-fetoprotein expression induces growth arrest and apoptosis in human hepatocellular

- cancer cell [J]. *Cancer Lett*, 2008, 271(2): 281-293.
- [13] Li M, Li H, Li C, et al. Alpha-fetoprotein: a new member of intracellular signal molecules in regulation of the PI3K/AKT signaling in human hepatoma cell lines [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128: 524-532.
- [14] Ogden SK, Lee KC, Barton MC. Hepatitis B viral transactivator HBx alleviates p53-mediated repression of  $\alpha$ -fetoprotein gene expression [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(36): 27806-27814.
- [15] Arima T, Nakao K, Nakata K, et al. Transactivation of human alpha-fetoprotein gene by X-gene product of hepatitis B virus in human hepatoma cells [J]. *Int J Mol Med*, 2002, 9(4): 397-400.
- [16] Liu H, Xu L, He H, et al. Hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell invasion and metastasis by stabilizing Snail protein [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(12): 2072-2081.
- [17] Kang-Park S, Im JH, Lee JH, et al. PTEN modulates hepatitis B virus-X protein induced survival signaling in Chang liver cells [J]. *Virus Res*, 2006, 122(1-2): 53-60.
- [18] 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 [J]. *Cancer Lett*, 2013, 330(2): 170-180.
- [19] Richardson BE, Hulka BS, David Peck JL, et al. Levels of maternal serum Alpha-fetoprotein (AFP) in pregnant women and subsequent breast cancer risk [J]. *Am J Epidemiol*, 1998, 148(8): 719-727.
- [20] Lukanova A, Andersson R, Wulff M, et al. Human chorionic Gonadotropin and Alpha-Fetoprotein concentrations in pregnancy and maternal risk of breast cancer: A nested case-control study [J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 168(11): 1284-1291.
- [21] Parikh RR, Gildener-Leapman N, Narendran A, et al. Prevention of N-Methyl-N-Nitrosourea-induced breast cancer by  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP)-derived peptide, a peptide derived from the active site of AFP [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(23): 8512-8520.
- [22] Jacobson HI, Lemanski N, Agarwal A, et al. A proposed unified mechanism for the reduction of human breast cancer risk by the hormones of pregnancy [J]. *Cancer Prevention Research*, 2010, 3(2): 212-220.
- [23] Sierralta WD, Epanan MJ, Reyes JM, et al. A peptide derived from alpha-fetoprotein inhibits the proliferation induced by estradiol in mammary tumor cells in culture [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(1): 229-235.
- [24] Zhang Z, Yamashita H, Toyama T, et al. ATBF1-A messenger RNA expression is correlated with better prognosis in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(1): 193-198.
- [25] Iso Y, Sawada T, Shimoda M, et al. Solitary AFP- and PIVKA-II-producing hepatoid gastric cancer with giant lymph node metastasis [J]. *Hepatogastroenterology*, 200, 52(66): 1930-1932.
- [26] Takahashi Y, T Inoue. Des-gamma carboxy prothrombin (PIVKA-II) and alpha-fetoprotein producing gastric cancer with multiple liver metastases [J]. *Pathol Int*, 2003, 53(4): 236-240.
- [27] Hanano T, Miyamoto H, Kitano Y, et al. Spontaneous rupture of metastatic alpha-fetoprotein-producing gastric cancer of the liver [J]. *Hepatol Int*, 2008, 2(2): 258-261.
- [28] Zhang JF, Shi SS, Shao YF, et al. Clinicopathological and prognostic features of hepatoid adenocarcinoma of the stomach [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(10): 1470-1476.
- [29] Hung T, Hu R, Ho C, et al. Downregulation of alpha-fetoprotein expression by LHX4: a critical role in hepatocarcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 2011, 32(12): 1815-1823.
- [30] Ho HK, Pok S, Streit S, et al. Fibroblast growth factor receptor 4 regulates proliferation, anti-apoptosis and alpha-fetoprotein secretion during hepatocellular carcinoma progression and represents a potential target for therapeutic intervention [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(1): 118-127.
- [31] Ma SH, Chen GG, Yip J, et al. Therapeutic effect of alpha-fetoprotein promoter-mediated tBid and chemotherapeutic agents on orthotopic liver tumor in mice [J]. *Gene Ther*, 2010, 17(7): 905-912.
- [32] Li MS, Li PF, Chen Q, et al. Alpha-fetoprotein stimulated the expression of some oncogenes in human hepatocellular carcinoma Bel 7402 cells [J]. *World J Gastroenterol*, 2004; 10(6): 819-824.
- [33] Wirth T, Kühnel F, Fleischmann-Mundt B, et al. Telomerase-Dependent Virotherapy Overcomes Resistance of Hepatocellular Carcinomas against Chemotherapy and Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand by Elimination of Mcl-1 [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16): 7393-7402.
- [34] Chen K, Chen H, Tai W, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway mediates acquired resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(1): 155-161.
- [35] Tang H, Tang XY, Liu M, et al. Targeting alpha-fetoprotein represses the proliferation of hepatoma cells via regulation of the cell cycle [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 394(1-2): 81-88.
- [36] Yang X, Zhang Y, Zhang L, et al. Silencing alpha-fetoprotein expression induces growth arrest and apoptosis in human hepatocellular cancer cell [J]. *Cancer Lett*, 2008, 271: 281-293.
- [37] Li MS, Li PF, Li G, et al. Enhancement of proliferation of HeLa cells by the alpha-fetoprotein [J]. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai)*, 2002, 34(3): 769-774.
- [38] Li MS, Li PF, Yang FY, et al. The intracellular mechanism of alpha-fetoprotein promoting the proliferation of NIH 3T3 cells [J]. *Cell Res*, 2002, 12(2): 151-156.
- [39] 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 [J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(12): 2845-2854.
- [40] Li M, Li H, Li C, et al. Cytoplasmic alpha-fetoprotein functions as a co-repressor in RA-RAR signaling to promote the growth of human hepatoma Bel 7402 cells [J]. *Cancer Lett*, 2009, 285(2): 190-199.
- [41] Li C, Wang S, Jiang W, et al. Impact of intracellular alpha fetoprotein on retinoic acid receptors-mediated expression of GADD153 in human hepatoma cell lines [J]. *Int J Cancer*, 2012, 130(4): 754-764.
- [42] Wang S, Jiang W, Chen X, et al. Alpha-fetoprotein acts as a novel signal molecule and mediates transcription of Fn14 in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2): 322-329.
- [43] Li M, Xie X, Fu S, et al. Alpha-fetoprotein up-regulated the expression of c-Src in hepatoma cells is PTEN/AKT signaling pathway dependent or independent [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: e21061.
- [44] 朱明月, 符史干, 李孟森, 等. 甲胎蛋白抑制 PTEN 活性导致肝癌细胞耐受 ATRA 诱导凋亡 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2011, 38(3): 227-238.

(收稿日期 2013-11-10)