

## 肝细胞癌(HCC)门静脉癌栓(PVTT) 形成的分子机制研究进展

伊陈禾<sup>1,2</sup>▲(综述) 杨鑫<sup>1,2</sup>▲ 王翔宇<sup>1,2</sup> 朱迎<sup>1,2</sup> 李建华<sup>1,2</sup>  
许达<sup>1,2</sup> 贾户亮<sup>1,2</sup> 陈进宏<sup>1,2</sup>△(审校)

(<sup>1</sup> 复旦大学附属华山医院普外科 上海 200040; <sup>2</sup> 复旦大学肿瘤转移研究所 上海 200040)

**【摘要】** 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,预后较差。HCC合并门静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT)是影响患者预后的重要因素之一,寻找PVTT的有效干预措施对于改善预后具有重要意义。本文从肿瘤细胞自身改变及微环境对肿瘤细胞的影响这两个方面对PVTT形成的分子机制进行综述。

**【关键词】** 肝细胞癌(HCC); 门静脉癌栓(PVTT); 分子机制

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标识码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.02.019

## Research progresses in the molecular mechanism of the portal vein tumor thrombus (PVTT) in hepatocellular carcinoma (HCC)

YI Chen-he<sup>1,2</sup>▲, YANG Xing<sup>1,2</sup>▲, WANG Xiang-yu<sup>1,2</sup>, ZHU Ying<sup>1,2</sup>,  
LI Jian-hua<sup>1,2</sup>, XU Da<sup>1,2</sup>, JIA Hu-liang<sup>1,2</sup>, CHEN Jin-hong<sup>1,2</sup>△

(<sup>1</sup> Department of General Surgery, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

<sup>2</sup> Cancer Metastasis Institute, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**【Abstract】** Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors with poor prognosis in the world. HCC combined with portal vein tumor thrombus (PVTT) is one of the important risk factors affecting the prognosis of patients with liver cancer. Therefore, to explore the effective interventions for PVTT is of great significance to improve the prognosis. In this paper, the molecular mechanisms of PVTT formation are reviewed in the aspects of tumor self-changes and tumor micro-environmental effects.

**【Key words】** hepatocellular carcinoma (HCC); portal vein tumor thrombus (PVTT); molecular mechanism

\* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81672365).

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)(以下简称肝癌)是最常见的恶性肿瘤之一,发病率在恶

性肿瘤中居第6位,死亡率居第3位,而每年近半数的新发和死亡病例在中国<sup>[1]</sup>。肝癌患者常常合并门

国家自然科学基金面上项目(81672365)

▲YI Chen-he and YANG Xin contributed equally to this work

△Corresponding author E-mail: huashancjh@163.com

静脉癌栓(portal vein tumor thrombus, PVTT),据临床资料显示其发生率为 31.4%~34.0%<sup>[2]</sup>,在尸检中更高,为 44.0%~62.8%<sup>[3-4]</sup>。肝癌合并 PVTT 是影响肝癌患者预后的重要危险因素之一<sup>[5-6]</sup>。肝癌患者一旦出现 PVTT,病情发展迅速,短时间内即可发生肝内外转移、门静脉高压症、黄疸和腹水,如果不及时治疗,患者中位生存期将小于 6 个月<sup>[7]</sup>,预后极差。因此,寻找 PVTT 的有效干预措施对于改善预后具有重要意义。PVTT 形成的分子机制目前仍不清楚,本文从 HCC 自身改变和肿瘤微环境对 PVTT 形成的分子机制进行综述。

### 肿瘤细胞自身改变对 PVTT 的影响

**基因表达谱的改变** 肝癌细胞中某些基因表达谱改变会影响肿瘤细胞的生物学行为而导致 PVTT 的发生。通过转录组测序分析发现,仅在 PVTT 中发生突变的基因包括 *KDM6A*、*CUL9*、*FDG6*、*AKAP3* 和 *RNF139*,这些基因可能有助于 HCC 侵袭<sup>[8]</sup>。HCC 与 PVTT 之间差异表达基因主要和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)受体相互作用途径(ECM-receptor interaction pathway)相关,如 PVTT 组织中胶原基因(如 *COL3A1*、*COL4A4*、*COL5A1*、*COL5A2*、*COL6A2* 和 *COL11A1*)下调 2~60 倍。在 PVTT 样本中, *ARID1A-GPATCH3*、*MDM1-NUP107*、*PTGES3-RARG*、*PRLR-TERT* 和 *C9orf3-TMC1* 发生基因融合, *RPS24* 基因发生外显子跳跃的概率较高<sup>[9]</sup>。此外, *CDK16* 在肝癌细胞中促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡及诱导上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的过程中,其表达上调与 PVTT 有关<sup>[10]</sup>。神经氨酸酶-1(neuraminidase 1, *NEU1*)基因在 HCC 中高表达,通过影响剪接体的功能来促进 HCC 细胞的增殖和迁移,从而易形成 PVTT<sup>[11]</sup>。此外,在肝癌细胞中染色体 8p22-p23 区域的 *ZDHHC2* 基因出现杂合性丢失,其表达降低会增加细胞增殖和侵袭能力,临床病理显示 *ZDHHC2* 的杂合性丢失与 PVTT 形成有关<sup>[12]</sup>。*FOXP3* 不仅是 Treg 细胞的特征性标志物,其在肿瘤细胞中也有表达,表达程度和功能可能代表了一种新的肿瘤免疫逃避机制<sup>[13-14]</sup>。*FOXP3* 基因的单核苷酸多态性与乙肝相关性 HCC 相关,且在 rs3761549 处 CC 基因型与 PVTT 形成有关<sup>[15]</sup>。

**肿瘤细胞表观遗传学改变对 PVTT 的影响** 表观遗传学(epigenetics)是在基因的核苷酸序列不

发生改变的情况下研究基因表达的可遗传的变化,包括 DNA 的甲基化、组蛋白的转录后修饰、染色质空间结构的改变和非编码 RNA 的调控<sup>[16-17]</sup>。表观遗传的失调不仅在 HCC 发生中扮演重要角色<sup>[8,18-19]</sup>,而且 DNA 甲基化与去甲基化和非编码 RNA 调控对 PVTT 的形成起到重要作用。

DNA 甲基化修饰被认为是一种重要的表观遗传沉默机制<sup>[20]</sup>,在 PVTT 发展过程中起着重要作用。研究发现在 HCC 细胞中 *N-myc* 下游调节基因 2(*NDRG2*)表达水平降低与启动子高甲基化有关, *NDRG2* 低表达易形成 PVTT<sup>[21]</sup>。抑癌基因 *XAF1*<sup>[22]</sup> 和 *FAM83D*<sup>[23]</sup> 同样在 HCC 中被高度甲基化,且临床病理分析显示其与 PVTT 的形成有关。在 HBV 感染相关的 HCC 中,HBV 编码的蛋白质 X(HBx 蛋白)被发现通过其转录激活特性上调 DNA 甲基转移酶的表达<sup>[24]</sup>,后者可介导某些抑癌基因甲基化,从而影响 PVTT 的发生<sup>[25]</sup>。原癌基因去甲基化会促进肿瘤的进展<sup>[20]</sup>。蛋白激酶人单极纺锤体 1(human monopolar spindle 1, *hMps1/TTK*)基因启动子的去甲基化会增加 HCC 中 TTK 的表达,TTK 表达升高与 PVTT 呈正相关。进一步研究显示 TTK 以 p53 依赖性方式激活 Akt/mTOR 和 MDM2/p53 途径促进细胞增殖、迁移和生长,进一步促成 HCC 肿瘤和 PVTT 的发生<sup>[26]</sup>。

微 RNA (microRNA, miRNA)是一类长 17~25 nt 的内源性单链非编码 RNA,是在细胞正常和病理状态下重要的调控分子<sup>[27]</sup>。许多研究证实 miRNA 通过抑制其靶 mRNA 的表达来促进肿瘤生长、侵入、血管生成和免疫逃避,从而证明 miRNA 在肿瘤生物学中的重要性<sup>[28-29]</sup>。最近的研究发现某些 miRNA 与 PVTT 的形成密切相关。miR-135a 在 PVTT 中显著上调,同时体外和体内研究证实 *FOXM1* 转录调控 miR-135a 表达,并通过抑制转移抑制因子 I 的表达来促进肝癌细胞的侵袭,促进 PVTT 的形成<sup>[30]</sup>。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)可通过影响 miRNA 来促进 PVTT 的形成<sup>[31]</sup>。HBV 通过上调 TGF- $\beta$  活性,抑制 microRNA-34a 转录,从而促进 CCL-22 的表达,后者可募集 Treg 细胞诱导免疫逃逸,进一步促进肝癌细胞在门静脉系统中的定植。EMT 是上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程,也是癌症转移过程中重要的环节。miR-449a 在 PVTT 组织中表达明显减少,机制研究显示 miR-

449a 通过直接靶向抑制 FOS 和 Met 的表达来减弱 EMT 过程,从而抑制 PVTT 形成<sup>[32]</sup>。

长非编码 RNA(lncRNA)是一种由 200 到几千个核苷酸组成的非编码蛋白质的 RNA<sup>[33]</sup>。lncRNA 在不同的生物细胞过程(包括肿瘤发生发展)中发挥重要的调控作用<sup>[34-35]</sup>。比较 PVTT 和原发肿瘤的 lncRNA 表达谱,发现约有 100 个 lncRNA 的表达水平存在显著差异,这些 lncRNA 可能在肿瘤转移中发挥重要作用<sup>[36]</sup>。研究发现低表达 lncRNA GAS5(grow arrest-specific 5)通过调节波形蛋白(vimentin)促进 PVTT 形成<sup>[37]</sup>,此外,在表达细胞间黏附因子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)的肿瘤干细胞(tumor stem cell, CSC)中发现了一种新的高表达的 lncRNA (ICAM-1 相关的 ICR)。ICR 可以通过形成 RNA 双链体来增加 ICAM-1 的 mRNA 的稳定性,从而上调 ICAM-1 的表达,进而调节 ICAM-1 阳性 HCC 细胞的 CSC 的黏附能力来促进 PVTT 的形成<sup>[38]</sup>。

**肝癌细胞表面黏附分子对 PVTT 的影响** 细胞表面存在一些细胞黏附分子(cell adhesion molecules, CAM),介导了细胞间或细胞与 ECM 间互相接触和结合,在癌细胞脱离原发灶、移动并附着浸润形成 PVTT 的过程中发挥着重要作用。这些 CAMs 包括钙黏蛋白、免疫球蛋白超家族、选凝素及整合蛋白<sup>[39]</sup>。

钙黏蛋白 E-cadherin 可维持细胞黏附性和极性,亦可在细胞间传递信息<sup>[40]</sup>。研究发现 E-cadherin 在形成 PVTT 的肝癌组织中表达量较未形成 PVTT 的癌组织中表达量显著降低, E-cadherin 使得肝癌细胞间黏附能力下降,易于从原发灶脱落,侵袭门静脉分支,从而形成癌栓<sup>[41]</sup>。

免疫球蛋白超家族中 ICAM-1 在伴 PVTT 的 HCC 组织中显著高表达<sup>[42]</sup>,其可通过增加肿瘤细胞和血管内皮细胞之间的黏附力来促进肝癌细胞在门静脉的转移<sup>[43-44]</sup>。另一种免疫球蛋白超家族 CD155 是一种 I 型跨膜糖蛋白<sup>[45]</sup>,是免疫细胞引发肿瘤排斥反应的重要配体<sup>[46]</sup>。PVTT 的形成可能与 CD155 表达的丧失而导致 HCC 细胞的免疫逃逸有关<sup>[47]</sup>。

选凝素中 E-选凝素(E-selectin)及其配体 sLeX 和 sLeA 在肝癌组织中高表达和 PVTT 的形成明显相关,推测 E-selectin 结合肝癌组织表面 sLeX 和 sLeA 配体是 PVTT 形成的途径之一<sup>[48]</sup>。

整合蛋白是细胞与 ECM 相互作用的关键介质,在存在 ECM 配体(例如胶原蛋白和层粘连蛋白)的情况下向细胞发送存活信号,并在其未结合状态下诱导细胞的失巢凋亡<sup>[49]</sup>。EDIL3 是一种肝癌细胞自分泌蛋白,在肝癌细胞转移形成 PVTT 过程中与癌细胞表面整合蛋白  $\alpha V$  结合通过 FAK-Src-AKT 信号通路抑制其失巢凋亡<sup>[50]</sup>。

**肝癌细胞其他蛋白对 PVTT 形成的影响** 肝癌细胞某些蛋白分子调节细胞的生物学特性可促进 PVTT 的形成。由神经纤维瘤病 II 型肿瘤抑制基因(Nf2)编码的 merlin 蛋白能够调节细胞增殖、运动、存活和信号通路<sup>[51]</sup>。野生型 Merlin(wtMerlin)通过限制 HCC 细胞的迁移和侵袭能力抑制 PVTT 形成,而缺乏外显子 2、3、4 编码序列的 D2-4Merlin 则通过诱导 EMT 过程和激活细胞干性基因来促进 PVTT 形成<sup>[52]</sup>。另外 RPB 结合蛋白(RPB-mediating protein, RMP)是 RNA 聚合酶 II (RNA polymerase II, RNAP)第五亚基的调节蛋白, RMP 可通过调节 IL-6 的转录来增强肿瘤起始细胞(tumor-initiating cell, T-IC)的自我更新能力,从而诱导 EMT 过程,促进 PVTT 的形成<sup>[53]</sup>。

**肿瘤微环境对 PVTT 的影响** HCC 肿瘤微环境的改变为 PVTT 的形成提供不可缺少的条件,肿瘤微环境中的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、趋化因子、低氧、Treg 细胞、血管生长因子、凝血酶调节素(thrombomodulin, TM)以及载脂蛋白等与 PVTT 形成有关。

**基质金属蛋白酶** ECM 是肿瘤侵袭转移的组织学屏障<sup>[54]</sup>。MMP 几乎能降解 ECM 中的各种蛋白质成分,在肿瘤侵袭转移中起到关键作用<sup>[55]</sup>。MMP-2 和 MMP-9 在伴 PVTT 的 HCC 组织中明显高于无 PVTT 者,推测 PVTT 形成与 MMP-2 和 MMP-9 降解 ECM 有关<sup>[56]</sup>。

**趋化因子** 趋化因子是一类能驱化细胞定向移动的小分子分泌蛋白质,由 70~100 个氨基酸组成,除了对免疫细胞有定向驱化作用外,还介导细胞的定向迁移,可能解释肝癌细胞容易侵犯门静脉的机制<sup>[57]</sup>。CXCR4 是趋化因子 CXCL12 的受体,主要在细胞膜和细胞质中表达。在 PVTT 中 CXCR4 的表达水平显著高于原发性肝癌组织。低表达 CXCR4 可以抑制 PVTT 细胞的转移,推测 CXCR4 在 PVTT 形成过程中发挥重要作用<sup>[58]</sup>。趋化因子

CCL15 在肝癌样本中过度表达,比较临床病理结果发现其表达水平和肿瘤大小、PVTT 形成和 TNM 分期有关,CCL15 可能通过促进白细胞浸润和调节肿瘤细胞运动促进癌症的进展<sup>[59]</sup>。

**低氧** 低氧促进 PVTT 的形成<sup>[60]</sup>。低氧使肿瘤细胞 14-3-3 $\zeta$  和缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )增加;14-3-3 $\zeta$  可以通过招募 HDCA4 来增强 HIF-1 $\alpha$  蛋白的稳定性,抑制 HIF-1 $\alpha$  乙酰化<sup>[61]</sup>;而 HIF-1 $\alpha$  增加肿瘤细胞 CCL20 的分泌,后者招募单核细胞来源的巨噬细胞以 CCL20 依赖性方式诱导吡啶胺-2,3-双加氧酶的表达,抑制 T 细胞增殖并促进免疫抑制性 Treg 细胞的扩增,形成一个免疫抑制的肿瘤微环境,促进 PVTT 的形成<sup>[60,62]</sup>。

**血管生长因子** 血管生长因子对肿瘤血管生成起到关键作用<sup>[63]</sup>。在对抗碱性成纤维细胞生长因子、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍化内皮细胞生长因子与肝癌微血管密度及 PVTT 形成的研究中发现,bFGF、VEGF、PD-ECGF 对肿瘤血管形成具有协同作用,组织血管生长因子阳性表达数目越多,PVTT 形成概率越高<sup>[64]</sup>。

**凝血酶调节素** TM 存在于癌细胞胞质及细胞表面,与 PVTT 密切相关,单发性肿瘤或无 PVTT 患者术前血浆 TM 水平明显高于多发性肝癌患者或 PVTT,提示低 TM 可能与肝内转移和 PVTT 的形成有关<sup>[65]</sup>。TM 阳性患者的肝内转移频率、PVTT 发生率和包膜浸润率均显著低于 TM 阴性的患者。产生 TM 的 HCC 肝内扩散较慢,表明 TM 可能因抗凝血活性而抑制肿瘤细胞对门静脉的黏附,从而减少肝内外转移<sup>[66]</sup>。

**载脂蛋白 A1** 载脂蛋白 A1(apolipoprotein A-1, ApoA-1)作为高密度脂蛋白的主要蛋白成分,可抑制肿瘤血管生成<sup>[67]</sup>,诱导抗肿瘤免疫微环境,限制肿瘤的进展<sup>[68]</sup>。在 HCC 患者血清中 ApoA-1 水平显著降低<sup>[69-70]</sup>,而在伴 PVTT 的 HCC 患者血清中 ApoA-1 水平更低<sup>[71]</sup>。ApoA-1 可通过促进细胞周期停滞来抑制增殖和下调 MAPK 通路促进细胞凋亡;ApoA-1 可能通过减弱肿瘤细胞降解 ECM 的能力来抑制 PVTT 的形成<sup>[72]</sup>。

**结语** 肝癌合并 PVTT 是临床治疗中面临的难点,严重影响患者预后。虽已证实肿瘤细胞自身改变(如基因表达谱、表观遗传和细胞分子等)和肿

瘤微环境(MMP、趋化因子、低氧、Treg 细胞、血管生长因子、TM 和 ApoA-1 等)与 PVTT 的形成相关,但 PVTT 形成的机制尚不明确,需要进一步深入探索,以改善患者预后。

## 参 考 文 献

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65 (2): 87-108.
- [2] STUART KE, ANAND AJ, JENKINS RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival [J]. *Cancer*, 1996, 77(11): 2217-2222.
- [3] PIRISI M, AVELLINI C, FABRIS C, *et al.* Portal vein thrombosis in hepatocellular carcinoma: age and sex distribution in an autopsy study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1998, 124(7): 397-400.
- [4] IKAI I, ARII S, OKAZAKI M, *et al.* Report of the 17th Nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan [J]. *Hepatol Res*, 2007, 37(9): 676-691.
- [5] SHUQUN C, MENGCHAO W, HAN C, *et al.* Tumor thrombus types influence the prognosis of hepatocellular carcinoma with the tumor thrombi in the portal vein [J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(74): 499-502.
- [6] SHI J, LAI EC, LI N, *et al.* Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(8): 2073-2080.
- [7] LLOVET JM, BUSTAMANTE J, CASTELLS A, *et al.* Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials [J]. *Hepatology*, 1999, 29(1): 62-67.
- [8] HUANG J, DENG Q, WANG Q, *et al.* Exome sequencing of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(10): 1117-1121.
- [9] ZHANG H, YE J, WENG X, *et al.* Comparative transcriptome analysis reveals that the extracellular matrix receptor interaction contributes to the venous metastases of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Genet*, 2015, 208(10): 482-491.
- [10] WANG Y, QIN X, GUO T, *et al.* Up-regulation of CDK16 by multiple mechanisms in hepatocellular carcinoma promotes tumor progression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 97.
- [11] HOU G, LIU G, YANG Y, *et al.* Neuraminidase 1 (NEU1) promotes proliferation and migration as a diagnostic and prognostic biomarker of hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 64957-64966.
- [12] PENG C, ZHANG Z, WU J, *et al.* A critical role for ZDHHC2 in metastasis and recurrence in human hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 832712.
- [13] HINZ S, PAGEROLS-RALUY L, OBERG H. H, *et al.* Foxp3 expression in pancreatic carcinoma cells as a novel mechanism of immune evasion in cancer [J]. *Cancer Res*,

- 2007,67(17):8344-8350.
- [14] EBERT LM, TAN BS, BROWNING J, *et al.* The regulatory T cell-associated transcription factor FoxP3 is expressed by tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(8): 3001-3009.
- [15] CHEN Y, ZHANG H, LIAO W, *et al.* FOXP3 gene polymorphism is associated with hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in China[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32:39.
- [16] RODRIGUEZ-PAREDES M, ESTELLER M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology[J]. *Nat Med*, 2011, 17(3):330-339.
- [17] SANDOVAL J, ESTELLER M. Cancer epigenomics: beyond genomics[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2012, 22(1): 50-55.
- [18] FUJIMOTO A, TOTOKI Y, ABE T, *et al.* Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(7):760-764.
- [19] GUICHARD C, AMADDEO G, IMBEAUD S, *et al.* Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6): 694-698.
- [20] KIM YS, DENG G. Epigenetic changes (aberrant DNA methylation) in colorectal neoplasia[J]. *Gut Liver*, 2007, 1(1):1-11.
- [21] LEE DC, KANG YK, KIM WH, *et al.* Functional and clinical evidence for NDRG2 as a candidate suppressor of liver cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11):4210-4220.
- [22] ZHANG F, WU LM, ZHOU L, *et al.* Predictive value of expression and promoter hypermethylation of XAF1 in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma treated with transplantation[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(12):3494-502.
- [23] LIAO W, LIU W, LIU X, *et al.* Upregulation of FAM83D affects the proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(27):24132-24147.
- [24] ZHENG DL, ZHANG L, CHENG N, *et al.* Epigenetic modification induced by hepatitis B virus X protein via interaction with de novo DNA methyltransferase DNMT3A[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(2):377-387.
- [25] KAUR P, PALIWAL A, DURANTE D, *et al.* DNA methylation of hepatitis B virus (HBV) genome associated with the development of hepatocellular carcinoma and occult HBV infection[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(5):700-704.
- [26] LIU X, LIAO W, YUAN Q, *et al.* TTK activates AKT and promotes proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(33):34309-34320.
- [27] EBERT MS, SHARP PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes[J]. *Cell*, 2012, 149(3):515-524.
- [28] KASINSKI AL, SLACK FJ. Epigenetics and genetics. MicroRNAs en route to the clinic: progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(12):849-864.
- [29] STAHLHUT C, SLACK FJ. MicroRNAs and the cancer phenotype: profiling, signatures and clinical implications[J]. *Genome Med*, 2013, 5(12):111.
- [30] LIU S, GUO W, SHI J, *et al.* MicroRNA-135a contributes to the development of portal vein tumor thrombus by promoting metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(2):389-396.
- [31] YANG P, LI QJ, FENG Y, *et al.* TGF-beta-miR-34a-CCL22 signaling-induced Treg cell recruitment promotes venous metastases of HBV-positive hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(3):291-303.
- [32] CHEN SP, LIU BX, XU J, *et al.* MiR-449a suppresses the epithelial-mesenchymal transition and metastasis of hepatocellular carcinoma by multiple targets[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:706.
- [33] PONTING CP, OLIVER PL, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs[J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641.
- [34] KOGO R, SHIMAMURA T, MIMORI K, *et al.* Long noncoding RNA HOTAIR regulates polycomb-dependent chromatin modification and is associated with poor prognosis in colorectal cancers[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(20):6320-6326.
- [35] YANG L, LIN C, JIN C, *et al.* lncRNA-dependent mechanisms of androgen-receptor-regulated gene activation programs[J]. *Nature*, 2013, 500(7464):598-602.
- [36] YANG Y, CHEN L, GU J, *et al.* Recurrently deregulated lncRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14421.
- [37] CHANG L, LI C, LAN T, *et al.* Decreased expression of long non-coding RNA GAS5 indicates a poor prognosis and promotes cell proliferation and invasion in hepatocellular carcinoma by regulating vimentin[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2):1541-1550.
- [38] GUO W, LIU S, CHENG Y, *et al.* ICAM-1-related noncoding RNA in cancer stem cells maintains ICAM-1 expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(8):2041-2050.
- [39] 许洪卫. 细胞黏附力和黏附分子对癌侵袭性影响的研究展望[J]. 世界华人消化杂志, 2005, 13(17):2057-2060.
- [40] SCHMALHOFFER O, BRABLETZ S, BRABLETZ T. E-cadherin, beta-catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2009, 28(1-2):151-166.
- [41] 李裕明, 韩克强, 郑璐, 等. 上皮间质转化标志物 E-cadherin 和 Vimentin 在原发肝癌中的表达及其临床意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(4):279-284.
- [42] ZHU PP, YUAN SG, LIAO Y, *et al.* High level of intercellular adhesion molecule-1 affects prognosis of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23):7254-7263.
- [43] YOONG KF, MCNAB G, HUBSCHER SG, *et al.* Vascular adhesion protein-1 and ICAM-1 support the adhesion of tumor-infiltrating lymphocytes to tumor endothelium in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Immunol*, 1998, 160(8):3978-3988.
- [44] SUN JJ, ZHOU XD, LIU YK, *et al.* Invasion and metastasis



- of liver cancer; expression of intercellular adhesion molecule 1 [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1999, 125(1): 28 - 34.
- [45] MENDELSON CL, WIMMER E, RACANIello VR. Cellular receptor for poliovirus; molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily [J]. *Cell*, 1989, 56(5): 855 - 865.
- [46] CASTRICONI R, DONDERO A, CORRIAS MV, *et al.* Natural killer cell-mediated killing of freshly isolated neuroblastoma cells; critical role of DNAX accessory molecule-1-poliovirus receptor interaction [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(24): 9180 - 9184.
- [47] QU P, HUANG X, ZHOU X, *et al.* Loss of CD155 expression predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Histopathology*, 2015, 66(5): 706 - 714.
- [48] 钱世鹏, 陈德, 李悦, 等. E-选择素及其配体表达对肝癌转移的临床意义[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(6): 440 - 444.
- [49] STUPACK DG, CHERESH DA. Get a ligand, get a life: integrins, signaling and cell survival [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(Pt 19): 3729 - 3738.
- [50] FENG MX, MA MZ, FU Y, *et al.* Elevated autocrine EDIL3 protects hepatocellular carcinoma from anoikis through RGD-mediated integrin activation [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 226.
- [51] PECINA-SLAUS N. Merlin, the NF2 gene product [J]. *Pathol Oncol Res*, 2013, 19(3): 365 - 373.
- [52] LUO ZL, CHENG SQ, SHI J, *et al.* A splicing variant of Merlin promotes metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 8457.
- [53] ZHANG J, PAN YF, DING ZW, *et al.* RMP promotes venous metastases of hepatocellular carcinoma through promoting IL-6 transcription [J]. *Oncogene*, 2015, 34(12): 1575 - 1583.
- [54] PICKUP MW, MOUW JK, WEAVER VM. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer [J]. *EMBO Rep*, 2014, 15(12): 1243 - 1253.
- [55] CHANG C, WERB Z. The many faces of metalloproteases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2001, 11(11): S37 - S43.
- [56] TANG Y, LV P, SUN Z, *et al.* 14-3-3 $\beta$  promotes migration and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by modulating expression of MMP2 and MMP9 through PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146070.
- [57] LIANG CM, CHEN L, HU H, *et al.* Chemokines and their receptors play important roles in the development of hepatocellular carcinoma [J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(10): 1390 - 1402.
- [58] LI N, GUO W, SHI J, *et al.* Expression of the chemokine receptor CXCR4 in human hepatocellular carcinoma and its role in portal vein tumor thrombus [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29: 156.
- [59] LI Y, YU HP, ZHANG P. CCL15 overexpression predicts poor prognosis for hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(3): 488 - 492.
- [60] YE LY, CHEN W, BAI XL, *et al.* hypoxia-induced epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma induces an immunosuppressive tumor microenvironment to promote metastasis [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(4): 818 - 830.
- [61] TANG Y, LIU S, LI N, *et al.* 14-3-3 $\zeta$  promotes hepatocellular carcinoma venous metastasis by modulating hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 15854 - 15867.
- [62] SHEN SL, LIANG LJ, PENG BG, *et al.* Foxp3 + regulatory T cells and the formation of portal vein tumour thrombus in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Can J Surg*, 2011, 54(2): 89 - 94.
- [63] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646 - 674.
- [64] 周俭, 汤钊猷, 樊嘉, 等. 三种血管生长因子与肝癌微血管密度及门静脉癌栓形成的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(8): 462 - 464.
- [65] ZHOU J, TANG ZY, FAN J, *et al.* The potential of plasma thrombomodulin as a biomarker of portal vein tumor thrombus in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2001, 127(9): 559 - 564.
- [66] SUEHIRO T, SHIMADA M, MATSUMATA T, *et al.* Thrombomodulin inhibits intrahepatic spread in human hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 1995, 21(5): 1285 - 1290.
- [67] GAO F, VASQUEZ SX, SU F, *et al.* L-5F, an apolipoprotein A-I mimetic, inhibits tumor angiogenesis by suppressing VEGF/basic FGF signaling pathways [J]. *Integr Biol (Camb)*, 2011, 3(4): 479 - 489.
- [68] ZAMANIAN-DARYOUSH M, LINDNER D, TALLANT TC, *et al.* The cardioprotective protein apolipoprotein A1 promotes potent anti-tumorigenic effects [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(29): 21237 - 21252.
- [69] STEEL LF, SHUMPERT D, TROTTER M, *et al.* A strategy for the comparative analysis of serum proteomes for the discovery of biomarkers for hepatocellular carcinoma [J]. *Proteomics*, 2003, 3(5): 601 - 609.
- [70] MUSTAFA MG, PETERSEN JR, JU H, *et al.* Biomarker discovery for early detection of hepatocellular carcinoma in hepatitis C-infected patients [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2013, 12(12): 3640 - 3652.
- [71] XU X, WEI X, LING Q, *et al.* Identification of two portal vein tumor thrombosis associated proteins in hepatocellular carcinoma; protein disulfide-isomerase A6 and apolipoprotein A-I [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26(12): 1787 - 1794.
- [72] MA XL, GAO XH, GONG ZJ, *et al.* Apolipoprotein A1: a novel serum biomarker for predicting the prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 70654 - 70668.

(收稿日期: 2017-12-20; 编辑: 段佳)