

## 肝细胞癌(HCC)靶向治疗的研究进展

许智婷<sup>1,2</sup>(综述) 丁红<sup>1,2Δ</sup>(审校)

(<sup>1</sup> 复旦大学附属中山医院超声科 上海 200032; <sup>2</sup> 上海市影像医学研究所 上海 200032)

**【摘要】** 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一,具有起病隐匿、进展快、复发早和预后差的临床特点,临床发现时大多已属晚期。随着对 HCC 分子信号通路研究的不断深入,靶向治疗在治疗晚期 HCC 方面已表现出明显优势,多靶点的酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼已在临床上广泛应用。本文归纳了 HCC 治疗的分子靶点、靶向治疗药物的作用机制、临床疗效、毒性作用和不良反应以及联合治疗方面的进展,并探讨目前研究中存在的机遇和挑战,以期临床用药和进一步研究提供参考。

**【关键词】** 肝细胞癌(HCC); 靶向治疗; 酪氨酸激酶抑制剂; 分子靶点; 索拉非尼

**【中图分类号】** R735.7 **【文献标识码】** B **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2019.02.021

## Research progress on targeted therapy of hepatocellular carcinoma (HCC)

XU Zhi-ting<sup>1,2</sup>, DING Hong<sup>1,2Δ</sup>

(<sup>1</sup> Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China;

<sup>2</sup> Shanghai Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China)

**【Abstract】** Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common malignant tumors. It has many clinical characteristics, such as onset, rapid progress, early recurrence and poor prognosis. Most of them are discovered late. With the further research on HCC signaling pathways, targeted therapy has shown obvious advantages in the treatment of advanced HCC. Sorafenib, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, has been widely used in clinic. This article summarizes HCC therapeutic targets, together with the mechanism, clinical efficacy, toxic side effects and combination therapy of the targeted therapies, and explores the opportunities and challenges in current research, in order to provide references for clinical medication and further research.

**【Key words】** hepatocellular carcinoma (HCC); targeted therapy; tyrosine kinase inhibitor; molecular target; sorafenib

\* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81571675).

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是肝癌最常见的原发形式,也是仅次于肺癌和胃癌的全球第三大致死癌症类型。全世界每年因 HCC 死亡人数超过 74.5 万,中国占 55%<sup>[1]</sup>。常用的肝癌

治疗方案包括肝切除、肝移植、射频消融、经动脉化疗栓塞和放射性栓塞术,但大多数肝癌患者在晚期才被诊断,BCLC C 期患者大多已丧失手术机会。靶向治疗是在细胞分子水平上,针对致癌位点来设

计相应的药物,药物进入体内会特异性地与致癌位点结合并发生作用,使肿瘤细胞死亡。酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼(sorafenib)是目前唯一被美国FDA批准的HCC靶向治疗药物<sup>[2]</sup>。

在HCC的发生过程中,有几种分子相关的信号通路可以被激活,这些通路参与细胞分化(如Wnt)、增殖(如EGF、IGF、HGF/C-MET、RAF/MEK/ERK)、存活(如Akt/m-TOR)、血管生成(如VEGF、PDGF、FGF),有助于肿瘤生长和转移<sup>[3]</sup>,为HCC的靶向治疗提供了潜在的分子靶标。靶向治疗药物具备靶向性、安全性、方便性等优点,目前最常用的是索拉非尼,其次是贝伐单抗(bevacizumab)、厄洛替尼(erlotinib)、依维莫司(everolimus)和布拉尼布(brivanib),也可以联合用药。以下是HCC中确定的分子靶点和目前用于临床或正在研究的HCC靶向治疗药物。

#### HCC靶向治疗药物的作用靶点

**VEGF、PDGF、FGF信号通路** VEGF、PDGF、FGF是3种重要的促血管生成因子,在HCC的血管生成、侵袭和转移中发挥重要作用,VEGF升高还与HCC术后复发和预后不良有关。靶向药物通过阻断VEGF,降低血管密度、直径和通透性,使组织间液压降低、氧压增加,并改善药物渗透<sup>[4]</sup>。在HCC中,PDGF通路促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和上皮-间质细胞转化,通过血管新生促进HCC进展<sup>[5]</sup>。FGF通路介导HCC细胞增殖,FGF1和FGF2的高表达与毛细血管血窦增加相关,FGF2也可作为HCC预后指标,阻断FGF还可以抑制机体对VEGFR调节剂的耐药性,这表明它可能在VEGF/VEGFR通路靶向治疗的“逃避机制”中起作用<sup>[6]</sup>。

**索拉非尼** 索拉非尼在2007年被批准用于临床治疗HCC,阻断调节细胞增殖(RAS-MAPK)和血管生成(VEGF和PDGF)的信号通路,是晚期HCC的标准治疗药物,已成功进行了3期临床试验。在一项评价索拉非尼治疗晚期HCC的3期临床试验中,索拉非尼组较安慰剂组中位总生存期(median overall survival,mOS)延长2.8个月,疾病进展时间(time to progress,TTP)(症状)无显著差异,TTP(影像)延长2.6个月。主要不良反应是腹泻、体重减轻、手足皮肤反应和低磷酸盐血症,证明其有效且毒性可控<sup>[7]</sup>。在另一项3期临床试验中,索拉非尼联合阿霉素组较安慰剂联合阿霉素组的中

位疾病进展时间(median time to progress,mTTP)延长3.6个月,mOS延长7.2个月,无进展生存期(progression-free survival,PFS)延长3.3个月,与索拉非尼单药毒性相似<sup>[8]</sup>。此外,有研究发现miR-122的高表达使HCC细胞对索拉非尼更敏感<sup>[9]</sup>。

**贝伐单抗** 贝伐单抗是抗VEGF的单克隆抗体,已被证实晚期结肠癌、肺癌和乳腺癌中与化疗联用有显著的临床疗效,在一项评价贝伐单抗治疗非转移性肝癌疗效的1期临床试验中,中位无进展生存期(median progression-free survival,mPFS)为6.9个月,表明其具有显著的抗肿瘤活性,该药物不良反应包括高血压和血栓形成等<sup>[10]</sup>。一项贝伐单抗联合厄洛替尼治疗HCC的2期临床试验中,mPFS为2.9个月,mOS为10.7个月,药物不良反应包括皮疹、痤疮、腹泻、胃肠道症状和出血等<sup>[11]</sup>。除了抗血管生成作用,贝伐单抗还可以通过调整肿瘤血供和降低肿瘤间质压力来加强化疗疗效,在一项评价贝伐单抗联合卡培他滨和奥沙利铂治疗HCC的2期试验中,mOS为9.8个月,mPFS为6.8个月,主要不良反应为外周神经毒性和疲劳,由此证明其安全有效<sup>[12]</sup>。在另一项2期临床试验中,TACE联合贝伐单抗组较TACE联合安慰剂组的总生存期(oral survival,OS)无差异,且前者发生了严重的脓毒血症等血液系统不良反应,因此贝伐单抗不被推荐用于TACE的辅助治疗<sup>[13]</sup>。

**瑞格菲尼(regorafenib)** 瑞格菲尼是一种多靶标的蛋白激酶抑制剂,靶点有VEGFR、TIE、RAF-1、BRAF、KIT、RET、PDGFR、FGFR,可抑制血管生成、肿瘤形成、转移和免疫,具有比索拉非尼更高的药理活性。在一项评价瑞格菲尼对经索拉非尼治疗后人群的3期临床试验中,瑞格菲尼组较安慰剂组mOS延长2.8个月,不良反应主要是高血压、手足皮肤反应、疲劳和腹泻<sup>[14]</sup>。瑞格菲尼直接影响调节炎症和免疫过程的肿瘤和基质细胞,其抗肿瘤活性可能超出其抗血管生成活性,瑞格菲尼还可以调节机体对索拉非尼的耐药性,其机制还有待研究。

**舒尼替尼(sunitinib)** 舒尼替尼已经被批准用于肾细胞癌和胃肠道间质瘤的治疗,其作用靶点与索拉非尼部分重叠,可抑制VEGFR、PDGFR、KIT、FLT3、CSF-1R、RET,这些分子信号通路与血管生成和炎症相关,可造成肿瘤形态学变化,包括肿瘤细胞通透性下降和坏死。在一项舒尼替尼治疗HCC的2期临床试验中,PFS为3.9个月,TTP为4.1

个月,OS为9.8个月,主要药物不良反应包括骨髓抑制、疲劳、厌食、腹泻、恶心和转氨酶升高<sup>[15]</sup>。与索拉非尼相比,TTP相似,但舒尼替尼不良反应更多,尽管安全性仍在可控范围内,仍需要进一步研究。

**布拉尼布** 布拉尼布是 VEGF 和 FGF 受体酪氨酸激酶的选择性双重抑制剂,在一项对已经接受索拉非尼治疗的 HCC 患者使用布拉尼布的 3 期临床试验中,布拉尼布组较安慰剂组 OS 延长 1.2 个月,TTP 延长 1.5 个月,药物不良反应包括高血压、疲劳、低钠血症、食欲下降、虚弱、腹泻、转氨酶升高等。由于药物毒性,约有 1/4 的患者提前退出试验<sup>[16]</sup>,如何控制其毒性是今后研究的关键。

**靶向 EGFR 途径** HCC 细胞的增殖速度取决于 TGF 或 EGF 对 EGFR 的刺激强度,EGFR 抑制剂如单克隆抗体(西妥昔单抗或帕尼单抗)或酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼、厄洛替尼和拉帕替尼能抑制 HCC 进展和转移。

**西妥昔单抗(cetuximab)** 在一项奥沙利铂联合西妥昔单抗治疗 HCC 的 2 期临床试验中,mPFS 为 4.7 个月,OS 为 9.5 个月,奥沙利铂-西妥昔单抗联用是有效的且毒性可控<sup>[17]</sup>。

**厄洛替尼** 厄洛替尼是一种作用于 EGFR 的特异性受体酪氨酸激酶抑制剂。在一项厄洛替尼治疗 HCC 的 2 期临床试验中,mTTP 为 6.5 个月,mOS 为 10.7 个月,说明厄洛替尼有效且耐受性良好<sup>[18]</sup>。另一项厄洛替尼联合索拉非尼的 3 期临床试验显示,将索拉非尼加入厄洛替尼并不能改善晚期 HCC 患者的生存率,不良反应和索拉非尼联合安慰剂相似<sup>[19]</sup>。

**靶向 HGF/C-MET 信号通路** HGF/C-MET 信号通路会引起 HGFR 高表达,而 HGFR 在肿瘤生长、侵袭和转移中起关键作用,导致具有活性 HGF/C-MET 信号通路的 HCC 患者预后较差。

**Tivantinib** 在一项 2 期临床试验中,Tivantinib 组较安慰剂组 mTTP 延长 0.2 个月,mPFS 延长 0.1 个月,最常见的不良反应是中性粒细胞减少和贫血,可以为晚期 HCC 和代偿良好的肝硬化患者提供二线选择<sup>[20]</sup>。

**靶向 RAF-MEK-ERK 信号通路** Raf-MEK-ERK 信号通路是 RAS 小 GTP 酶的一个关键下游效应物,在细胞增殖和存活中发挥重要作用,RAS 的高突变率使它成为药物开发中有吸引力的靶标。

MEK 抑制剂在单药治疗时的疗效欠佳,在与化疗或放疗联合时更有效且毒性可控<sup>[21]</sup>。索拉非尼虽然能抑制肿瘤生长和血管生成,但导致 pERK 上调,同时联用抑制 MEK 的药物可能会消除这种效应并增强抗肿瘤活性。司美替尼联合索拉非尼治疗 HCC 疗效尚可且毒性可控,值得进一步研究<sup>[22]</sup>。

**靶向 PI3K-Akt-mTOR 信号通路** PI3K-AKT-mTOR 信号通路调节细胞增殖、分化、代谢、存活和凋亡,该通路的激活与不良预后相关,约 50% 的 HCC 存在 mTOR 通路活化。雷帕霉素是被批准作为免疫抑制剂用于肝移植的 mTOR 抑制剂。Survivin 是目前发现最强的凋亡抑制因子,可作为预测疗效的生物标志物<sup>[23]</sup>。一项药物试验发现依维莫司治疗 HCC 的 mPFS 为 3.8 个月,mOS 为 8.4 个月,机体耐受性良好,药物不良反应主要是淋巴细胞减少、天冬氨酸转氨酶升高、低钠血症和贫血<sup>[24]</sup>。另一项研究依维莫司与索拉非尼联用治疗 HCC 的 2 期临床试验显示,联用与单独用依维莫司相比并不能改善疗效,且比单用毒性更强<sup>[25]</sup>。一项依维莫司联合 TACE 治疗 HCC 的研究显示,依维莫司增强了 TACE 在抑制细胞增殖、凋亡方面的作用<sup>[26]</sup>。

**靶向 Jak/Stat 通路** Jak/Stat 通路参与细胞分化、增殖和凋亡,能被 40 多种细胞因子和生长因子激活。Jak/Stat 抑制剂 SOCS 蛋白具有广泛的作用,可能同时破坏其他信号通路,包括促红细胞生成素、催乳素、生长激素、胰岛素和胰岛素样生长因子 IGF-1 的分子信号通路。AZD1480 是抑制 JAK 的新型药物,一项评价安全性和耐受性的 1 期临床试验显示其主要药物不良反应为神经症状,包括头晕、焦虑、共济失调、记忆力减退、幻觉和行为改变,有待进一步证实其抗肿瘤活性<sup>[27]</sup>。

**靶向 Wnt 信号通路** 30% 的 HCC 发生 Wnt 信号通路的激活,该通路与肿瘤发生相关,但目前没有抑制其激活且安全性良好的药物。该通路的分子靶点包括 Wnt 配体、卷曲蛋白受体和癌基因编码的  $\beta$  码连环蛋白。

**靶向 miRNAs** 在 HCC 中,miRNAs 发挥类似癌基因的作用,miRNAs 高表达不仅发生在肿瘤组织中,在瘤周组织中也较正常肝脏高,且 miRNAs 稳定存在于血液中。基于体外和体内实验,miR-195 直接靶向 VEGF、VAV2 和 CDC42,能够抑制 HCC 血管生成和转移<sup>[28]</sup>。miR-124 在调节细胞骨

架和上皮-间质细胞转化中起关键作用,可通过靶向 ROCK2 和 EZH2 基因抑制 HCC 的侵袭和转移<sup>[29]</sup>。

**目前靶向治疗存在的问题** 细胞对靶向药物的耐药性是目前 HCC 靶向治疗面临的主要挑战。耐药机制主要有酪氨酸激酶的新突变、药物外排、受体下调和酪氨酸激酶抑制途径的丧失,了解这些机制有助于识别靶向药物的耐药机制。

临床试验中许多靶向药物试验结果不理想,原因包括肝癌的分子异质性、试验设计缺陷和缺乏生物标志物。传统的形态学标准在评估疗效时不适用,功能成像能提供更有用的信息,尤其是超声分子成像,具备高分辨率、实时成像、无创、低价、无辐射、易普及等优势<sup>[30]</sup>,修订的 RECIST 标准(mRECIST)更能代表肿瘤活性<sup>[31]</sup>。另外,TTP 作为评价终点指标,较以往常用的 PFS 和 OS 更可靠<sup>[32]</sup>,但临床标准也不完全可靠,有时还需要根据病因、Child-Pugh 状态、组织学指标进行分层。HCC 肿瘤中存在明显的分子异质性、多种遗传畸变,以单个活组织检查代表整个癌症的突变情况是不准确的,循环 DNA 的“液体”活检可能提供帮助<sup>[33]</sup>。从长远来看,合适的生物标志物有助于确定疾病程度并预测疗效。

**未来研究方向和前景** 除上述已知靶点外,仍存在待开发的靶点。例如在 HCC 中过表达的 CD24,利用单克隆抗体 G7mAb,产生单链抗体片段 G7S 并共同作用于 CD24,且该抗体与其他药物联用能提高药效并减轻毒性<sup>[34]</sup>。端粒酶被认为是癌细胞存活的必需品,也可能是 HCC 治疗的潜在靶点。

肝癌细胞存在多种遗传缺陷,抑制一种信号通路可能不够。药物联用可降低单药剂量,同时保持或增强抗肿瘤活性,并减少药物不良反应和耐药突变的发生,比如联合多种小分子酪氨酸激酶抑制剂(如厄洛替尼加贝伐单抗,贝伐单抗加雷帕霉素),或联合酪氨酸激酶抑制剂与常规化疗(索拉非尼加阿霉素)或放疗。此外,靶向治疗可能改善经切除、局部消融或经动脉化疗栓塞患者的复发问题,未来还可尝试用于新辅助治疗。

我们对肝癌发病机制的认识尚处于初级阶段,需要开发人类癌症同源性的实验模型,以测试作用于特异性突变或癌基因的新化合物,并开发 HCC 干细胞系来测试新药。

HCC 中免疫系统影响肿瘤进展,肿瘤免疫微环境的治疗性重编程可能是提高疗效的有效策略,这种策略旨在增强机体肿瘤抵抗力,建议使用模拟 HCC 免疫微环境的动物模型用于药物评价。

## 参 考 文 献

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359 - E386.
- [2] BRUIX J, REIG M, SHERMAN M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 835 - 853.
- [3] HOSHIDA Y, TOFFANIN S, LACHENMAYER A, *et al.* Molecular classification and novel targets in hepatocellular carcinoma: recent advancements[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(1): 35 - 51.
- [4] HICKLIN DJ, ELLIS LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(5): 1011 - 1027.
- [5] WEI T, ZHANG LN, LV Y, *et al.* Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha promotes tumor progression and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(21): 10307 - 10317.
- [6] SANDHU DS, BAICHO E, ROBERTS LR. Fibroblast growth factor signaling in liver carcinogenesis[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1166 - 1173.
- [7] LLOVET JM, RICCI S, MAZZAFERRO V, *et al.* Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378 - 390.
- [8] ABOU-ALFA GK, JOHNSON P, KNOX JJ, *et al.* Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2010, 304(19): 2154 - 2160.
- [9] BAI S, NASSER MW, WANG B, *et al.* MicroRNA-122 inhibits tumorigenic properties of hepatocellular carcinoma cells and sensitizes these cells to sorafenib[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(46): 32015 - 32027.
- [10] SIEGEL AB, COHEN EI, OCEAN A, *et al.* Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18): 2992 - 2998.
- [11] HSU CH, KANG YK, YANG TS, *et al.* Bevacizumab with erlotinib as first-line therapy in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter phase II study[J]. *Oncology*, 2013, 85(1): 44 - 52.
- [12] SUN W, SOHAL D, HALLER DG, *et al.* Phase 2 trial of bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin in treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer*, 2011, 117(14): 3187 - 3192.



- [13] PINTER M, ULBRICH G, SIEGHART W, *et al.* Hepatocellular carcinoma: a phase II randomized controlled double-blind trial of transarterial chemoembolization in combination with biweekly intravenous administration of bevacizumab or a placebo [J]. *Radiology*, 2015, 277(3): 903 – 912.
- [14] BRUIX J, QIN S, MERLE P, *et al.* Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10064): 56 – 66.
- [15] ZHU AX, SAHANI DV, DUDA DG, *et al.* Efficacy, safety, and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: a phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(18): 3027 – 3035.
- [16] LLOVET JM, DECAENS T, RAOUL JL, *et al.* Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28): 3509 – 3516.
- [17] ASNACIOS A, FARTOUX L, ROMANO O, *et al.* Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter phase 2 study [J]. *Cancer*, 2008, 112(12): 2733 – 2739.
- [18] THOMAS MB, CHADHA R, GLOVER K, *et al.* Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2007, 110(5): 1059 – 1067.
- [19] ZHU AX, ROSMORDUC O, EVANS TR, *et al.* SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 559 – 566.
- [20] SANTORO A, RIMASSA L, BORBATH I, *et al.* Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1): 55 – 63.
- [21] SANTARPIA L, LIPPMAN SM, EL-NAGGAR AK. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16(1): 103 – 119.
- [22] TAI WM, YONG W P, LIM C, *et al.* A phase Ib study of selumetinib (AZD6244,ARRY-142886) in combination with sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(2): 526.
- [23] OU DL, LEE BS, LIN LI, *et al.* Vertical blockade of the IGF1R-PI3K/Akt/mTOR pathway for the treatment of hepatocellular carcinoma: the role of survivin [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 2.
- [24] ZHU AX, ABRAMS TA, MIKSAD R, *et al.* Phase 1/2 study of everolimus in advanced hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer*, 2011, 117(22): 5094 – 5102.
- [25] KOEBERLE D, DUFOUR JF, DEMETER G, *et al.* Sorafenib with or without everolimus in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a randomized multicenter, multinational phase II trial (SAKK 77/08 and SASL 29) [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(5): 856 – 861.
- [26] CHOW AK, YAU TC, NG L, *et al.* A preclinical study on the combination therapy of everolimus and transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(8): 2376 – 2386.
- [27] PLIMACK ER, LORUSSO PM, MCCOON P, *et al.* AZD1480: a phase I study of a novel JAK2 inhibitor in solid tumors [J]. *Oncologist*, 2013, 18(7): 819 – 820.
- [28] WANG R, ZHAO N, LI S, *et al.* MicroRNA-195 suppresses angiogenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibiting the expression of VEGF, VAV2, and CDC42 [J]. *Hepatology*, 2013, 58(2): 642 – 653.
- [29] ZHENG F, LIAO YJ, CAI MY, *et al.* The putative tumour suppressor microRNA-124 modulates hepatocellular carcinoma cell aggressiveness by repressing ROCK2 and EZH2 [J]. *Gut*, 2012, 61(2): 278 – 289.
- [30] 汤阳, 王文平. 超声分子成像在肝癌诊治中的研究进展 [J]. *肿瘤影像学*, 2015, 24(2): 148 – 153.
- [31] 彭诗云, 丁红. 肝癌靶向治疗的功能影像学评价现状 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2017, 25(2): 151 – 154.
- [32] LEE DW, JANG MJ, LEE KH, *et al.* TTP as a surrogate endpoint in advanced hepatocellular carcinoma treated with molecular targeted therapy: meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(10): 1201 – 1205.
- [33] THILLAI K, ROSS P, SARKER D. Molecularly targeted therapy for advanced hepatocellular carcinoma- a drug development crisis? [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(2): 173 – 185.
- [34] HE H, TU X, ZHANG J, *et al.* A novel antibody targeting CD24 and hepatocellular carcinoma in vivo by near-infrared fluorescence imaging [J]. *Immunobiology*, 2015, 220(12): 1328 – 1336.

(收稿日期: 2018-02-21; 编辑: 王蔚)