

原发性肝癌肿瘤标志物的研究进展

柳 健 谭诗云 李 明 舒泳翔 王明珠

摘 要 原发性肝癌(以下简称肝癌)是全球最常见的恶性肿瘤之一,因为疾病早期缺乏特异的症状,最后发现时往往已进展到中晚期,预后不佳。为了提高预后,对肝癌患者早期且准确的诊断至关重要。随着医学的不断发展,一系列新的肝癌标志物也相继被发现。本文通过系统复习相关文献,就近年来用于肝癌检测的标志物研究进展进行综合阐述。

关键词 肝癌 肿瘤标志物 研究进展

中图分类号 R735.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.004

肝癌发生率和病死率较高,且 60 岁以下男性中肝癌是最常见和病死率最高的癌症^[1]。目前认为肝癌发病是一个多因素、多步骤的复杂过程,大多数由病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝所导致的慢性肝病发展而来。肝癌预后不良是因为疾病早期缺乏特异的症状。超过 60% 的患者在转移后被诊断为晚期肝癌,导致整体 5 年生存率 < 16%^[2]。因此早期诊断肝癌能降低其病死率,改善患者预后。没有病理依据的肝癌诊断可以通过评估血清甲胎蛋白(AFP)水平和影像学诊断获得。然而,在临床实践中很少有标志物可以在肝癌早期提供充足的诊断依据。随着医学的不断发展,一系列新的肝癌标志物也相继被发现。

一、常见肿瘤标志物

1. 甲胎蛋白(AFP):AFP 是分子质量为 70kDa 的糖蛋白,自 1970 年以来就被作为检测肝癌的一个方式而广泛应用。AFP 升高被认为与许多恶性疾病相关,尤其在肝癌中。AFP 在 60% ~ 80% 病例中阳性,并且假阳性使早期肝癌与一些疾病很难区分,例如急性肝炎和肝硬化,还有胚胎瘤和某些消化道肿瘤。更加复杂的是,AFP 水平增加与肿瘤直径相关,与直径大的肿瘤相比,小的肿瘤不太可能产生 AFP。

尽管临界值为 20ng/ml 在临床实践中使用最广泛,但是研究显示,一个更低的临界值,在早期检测中会有更高的敏感度。HCV 阴性的患者比阳性的患者有更高的准确性和特异性。一个低的临界值(11ng/

ml)在非病毒性肝病和一个高的临界值(59ng/ml)在 HCV 感染患者中有助于提高 AFP 在两类患者中肝癌的准确性^[3]。

AFP 的使用目前还存在争议。尽管不是很理想,但仍然有助于临床中监测肝癌。因此,为了显著提高肝癌的诊断率,需要联合其他的标志物来补充 AFP,同时辅助超声、CT、MRI 等影像技术。

2. AFP 异质体(AFP-L3):AFP 有 3 个糖链异质体,每个都与小茴香凝集素(LCA)有不同的结合能力。AFP-L1 在慢性肝炎和肝硬化中增加,而 AFP-L3 特定的在肝癌中增加。因为 AFP-L3 只在癌细胞中产生,它已经被视作肝癌的 1 个特异肿瘤标志物。北美一项研究显示,AFP-L3 特异性接近 92%,但敏感度只有 37%。另有研究发现,在早期肝癌诊断中,AFP-L3 特异性为 97%,但敏感度只有 28%。因此,低的敏感度限制了其作为肝癌标志物的潜力,即使特异性非常高。此外,AFP-L3 的敏感度还受 AFP 总体浓度的影响,例如 AFP < 20ng/ml 的 HCC 患者中,AFP-L3 与肝癌诊断不相关。高敏 AFP 异质体(hs-AFP-L3)的引进提高了其敏感度,在正常 AFP 水平即可检测。传统的 AFP-L3 需要 AFP > 10ng/ml,hs-AFP-L3 可在患者 AFP 低到 2ng/ml 检测到。Toyoda 等^[4]研究对比了两者,666 个患者(270 个为肝癌,396 个为肝硬化),AFP < 20ng/ml。hs-AFP-L3 的敏感度和特异性分别为 41.5% 和 85.1%,明显优于 AFP-L3。Oda 等^[5]研究发现,在早期肝癌中,hs-AFP-L3 的敏感度显著优于传统的 AFP-L3(49% vs 17%)。hs-AFP-L3 在早期肝癌检测中的敏感度有待于进一步研究。

3. 异常凝血酶原(DCP):DCP 是一种异常的凝血酶原分子,在肝细胞恶变的过程中,翻译后修饰的羧

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(ZRZ0050)

作者单位:430060 武汉大学人民医院消化内科

通讯作者:谭诗云,主任医师,教授,博士生导师,电子信箱:tan-shiyun@medmail.com.cn

化作用缺陷导致 DCP 产生。在这个过程中,DCP 失去了常规的凝血素功能,但是在肝癌恶性增殖中发挥了重要作用。一项法国的病例对照研究比较了 AFP 和 DCP 在早期 HCC 中的表现,结果显示 DCP 在肝癌早期诊断中表现优于 AFP,敏感度为 77% vs 61%,特异性为 82% vs 50%,阳性预测值为 76% vs 51%,阴性预测值为 83% vs 62%^[6]。尽管 DCP 已经证明了一些潜力,但在肝癌早期诊断方面,和 AFP 联合检测效果还有待研究。在一项多中心病例对照研究中,DCP 在早期患者中单独显示了敏感度 56%^[7]。然而,DCP 和 AFP 联合检测,在肝癌诊断前 3 个月,敏感度从 65% 增加到 87%,但特异性则从 84% 降到 69%。DCP 不仅应用于 HCC 诊断中,而且还用于评估治疗效果、预后、复发风险。大量研究显示 DCP 与肿瘤直径、血管侵犯、肝内转移紧密相关,是肝癌一项独立的预后因素。目前关于 DCP 在单独使用时敏感度不足还存在一些争议,但 DCP 仍对 AFP 有潜在的辅助价值。

4. 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3(GPC3):GPC3 属于蛋白多糖家族。GPC3 与细胞增殖、生存率、肿瘤抑制相关,但通常在健康和非恶性细胞中不存在。GPC3 在不同的癌症中功能不同,尽管 GPC3 在乳腺癌、卵巢癌、肺癌中被抑制,但是却在 HCC 中表达上调。由于 GPC3 可以在肝癌细胞中被检测,而不能在良性肝组织中被检测,因此 GPC3 有作为诊断早期肝癌标志物的潜力。在一篇荟萃分析中,血清 GPC3 诊断肝癌总的敏感度和特异性分别为 55.2% 和 84.2%^[8]。作为对比,AFP 同样的研究显示总的敏感度和特异性分别为 34.7% 和 87.6%。最后,在直径 <3cm 的早期肿瘤中,GPC3 和 AFP 联合检测的敏感度增加到 76%。因为 GPC3 在肝癌表达中异常上调,GPC3 还可以在肿瘤免疫治疗中作为 1 个特异性靶点^[9]。

5. 鳞状细胞癌抗原(SCCA):SCCA 是一个丝氨酸蛋白酶抑制物,生理上存在于鳞状上皮中。Gianneli 等研究发现,肝癌患者比肝硬化患者有更高的 SCCA 水平。SCCA 的敏感度为 84.2%,但特异性只有 48.9%。随后 SCCA 的诊断准确性在早期肝癌中被研究,临界值为 3.2ng/ml 时,敏感度为 56.1%,特异性为 74.9%。一篇荟萃分析显示 SCCA 在检测早期肝癌方面不如 AFP^[10]。总的来说,SCCA 的高敏感度和低特异性可以和 AFP 形成互补,使 SCCA 作为诊断肝癌的一个有价值的补充。SCCA-IgM IC 是 SCCA 的变体型,在肝癌发生的早期阶段表达升高。SC-

CA-IgM 的敏感度和特异性为 89% 和 50%^[11]。因此,SCCA-IgM IC 在某些病例中,是检测早期肝癌一个有价值的血清标志物。

6. 骨桥蛋白(OPN):OPN 是一个分泌型磷酸化糖蛋白,在许多不同类型的恶性肿瘤中过表达,比如:肺癌、乳腺癌、结肠癌。OPN 被发现在许多细胞生理功能中扮演重要角色,包括:迁移、侵袭和转移。与肝正常患者或肝硬化、慢性肝炎患者相比,OPN 在肝癌中表达增高。Shang 等^[12]研究发现,OPN 在临界值为 91ng/ml 时,相对 AFP 显示了一项较高的敏感度(74% vs 53%)。一项检测肝癌的队列研究发现,OPN 临界值为 156ng/ml、AFP 临界值为 20ng/ml 时,联合检测敏感度和特异性更高(95% 和 96%)。重要的是,这项研究也揭示了 OPN 在早期诊断中的使用。OPN 的曲线下面积在区分早期肝癌和肝硬化时为 0.73。OPN 被证实早期肝癌时敏感度和特异性为 75% 和 62%,AFP 则为 46% 和 93%。当联合 AFP 检测时,曲线下面积增加到 0.81。在 OPN 临界值为 91ng/ml,联合使用导致敏感度为 83%,特异性为 63%。Abu 等^[13]研究表明 OPN 有远超过传统标志物的预后能力,例如 AFP,而且拥有很好地预后价值。在这个研究中,OPN 与 AFP 相比,与肿瘤分期进展程度相关,包括结节数目、肿瘤结节直径、血管侵犯、淋巴结转移、TNM 分期。此外,OPN 的诊断功效在敏感度、特异性、阳性预测值、阴性预测值方面,均优于 AFP。

7. 高尔基蛋白-73(GP73):GP73 是一个高尔基体跨膜蛋白,表达于除了肝细胞的各种人体组织上皮细胞。然而,GP73 可以在患有肝疾病、尤其是肝癌的患者血清中被检测到。GP73 水平与肝硬化病因、肝功能、肿瘤直径无关。尽管其他恶性肿瘤中,包括胆管癌和转移性肝脏占位,GP73 水平轻度升高,但明显低于肝癌患者。一项病例对照研究证实,肝癌患者血清 GP73 显著高于健康组及没有肝疾病的 HBV 携带者^[14]。GP73 诊断肝癌的敏感度和特异性分别为 74.6% 和 97.4%,而 AFP 则为 58.2% 和 85.3%。两者联合检测敏感度和特异性分别为 89.2% 和 85.2%。联合使用 GP73 和 AFP-L3 诊断低血清 AFP 的肝癌病例同样显示了更高的敏感度(94%)和特异性(93.1%),以及比单独使用时更好的准确性(93.3%)^[15]。

8. microRNA(miRNA):miRNA 是真核生物中发现的一类内源性的非编码 RNA,是控制重要细胞过

程中复杂功能通路的重要组成部分,例如,增殖、分化、细胞凋亡。在人类癌症发展的过程中,miRNAs作为致癌基因和抑癌基因发挥作用。因为每种类型的miRNAs都很稳定且每次能下调数百个基因,这些基因能控制大量决定基本细胞功能的转录过程。这种功能的多样性使miRNAs被作为早期肿瘤检测、风险及预后评估的一个诊断工具,还能作为一个新的治疗靶点^[16]。血清增高的miR-21在区分肝癌和慢性肝炎时,敏感度和特异性分别为61.1%和83.3%;在区分肝癌和健康人时,敏感度和特异性分别为87.3%和92%,两个数值都优于AFP^[17]。miR21联合AFP检测时,敏感度和特异性增加到81%和77%。血清miR-15b和miR-130b是另外潜在的miRNA标志物,在HCC中明显表达上调^[18]。在检测肝癌中,miR-130b曲线下面积为0.913(特异性为87.7%,敏感度为81.4%)。作为对比,miR-15b检测肝癌的敏感度高达98.3%,但特异性只有15.3%。血清高敏感度的miR-15b和miR-130b作为肝癌的标志物很有前景,尤其是在低AFP水平的早期肝癌患者中。miRNAs的另一些特征使其作为潜在的标志物很有吸引力。首先,因为许多失调的miRNAs非常稳定且容易在肝癌患者的血清和血浆中检测到,他们在检测肝癌和其他疾病状态时通常有更高的曲线下面积。其次,miRNAs出现在尿液中,这显示了作为标志物一个非侵入性和容易获得的途径。事实上在肝癌早期检测中,尿液中检测5个下调的miRNAs(miR-625、miR-532、miR-618、miR-516-5P、miR-625)已经被用作筛查高风险患者^[19]。

二、其他肿瘤标志物

1. AXL:AXL是1个酪氨酸激酶受体,与许多恶性肿瘤的增殖、生存率、化疗耐药有关,包括肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌。AXL诊断早期肝癌的诊断价值在一项多中心研究中被分析^[20]。在检测早期肝癌时,AXL敏感度(76.9%)高于AFP(38.5%),且AXL曲线下面积优于AFP(0.848 vs 0.797)。最后,AXL和AFP在检测早期肝癌中联合应用时达到一个更高的曲线下面积(0.936),敏感度为80.8%,特异性为92.3%。

2. 肝细胞生长因子(HGF):HGF在身体的各种器官中产生,且是一个多功能因子参与各种生物活动。许多研究验证了HGF和肝疾病之间的关系,包括暴发性肝炎的预后、慢性肝炎和肝癌的发展。血清HGF浓度可以通过酶联免疫吸附试验测定。在一项

包含99个HCV相关肝疾病(有或无肝癌)患者的研究中,血清HGF浓度在肝癌患者中明显高于非肝癌患者。需要指出的是,所有患者血清HGF浓度>0.6ng/ml都有肝癌,不论AFP或DCP水平。

3. 胰岛素样生长因子-1(IGF-1):实验和流行病学证据表明IGF-1在致癌作用中发挥着重要的内分泌和旁分泌作用。Mazziotti等筛查了114个HCV相关肝硬化的患者56.4±12.0个月,每6个月通过超声和AFP进行检测。21个患者(19.2%)在随访期内发展为肝癌。需要指出的是,肝癌患者中IGF-1水平明显增加,显示IGF-1敏感度为70%。此外,IGF-1水平下降领先于肝癌诊断9.3±3.1个月,便于识别肝癌的发展。

4. 血管内皮生长因子(VEGF):血管生成在肝癌的发展中发挥重要作用,VEGF是已知最强的血管生成刺激物,其表达与肿瘤发展和预后密切相关。在一项包含108个在外科切除以前的肝癌患者和20个健康人的研究中,通过酶免疫分析法测定血清VEGF水平。肝癌患者血清VEGF水平明显高于对照组,且与静脉侵犯及肿瘤分期相关。Kaseb等^[21]在288个肝癌患者中评估了IGF-1和VEGF的临床及预后意义。研究显示,低水平的IGF-1和高水平的VEGF联合预示了中位整体生存时间2.7个月,而高水平的IGF-1和低水平的VEGF患者则为19个月,血清VEGF和IGF-1与肝癌患者生存率密切相关。

5. 核酸:微阵列技术作为一个有效的工具探测核酸,识别许多临床相关的分子标志物,为诊断疾病带来一个新的局面。通过筛查表达阵列,Shi等^[22]确定了3个与肝癌发展相关的个体基因,CXCR2、CCR2、EP400,且明确了其检测肝癌的准确性(82.4%、78.4%和65%)。三者联合检测早期肝癌时准确性增加到86%(敏感度为72%,特异性为95%)。另外,当AFP也与三者联合检测时,准确性得到了更大的提高(敏感度为91%,特异性为95%)。

6. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR):suPAR是存在于健康人及多种疾病患者体液中的一种膜蛋白。suPAR是最近被确定的一种衡量免疫系统活化及癌症转移水平标志物,suPAR血清水平在卵巢癌、结肠癌和肝癌中升高。一项旨在明确suPAR能否预测未来肝癌发展的前瞻性研究显示,suPAR浓度>9.56ng/ml时,敏感度为76%,特异性为90.4%,阳性预计值为54.3%,阴性预计值为

96.2%。基于以上结果,suPAR有潜力成为一个早期预测指标,来评估肝癌发展的风险^[23]。

7. 硫氧还蛋白(TRXs):TRXs是一个硫醇氧化还原酶,在很多生理过程中表达并与之相关,例如:调控蛋白状态、细胞凋亡与增殖、保护应对氧化应激。TRXs在许多肿瘤中表达增加,且与预后相关,尤其是肺癌和大肠癌中。Li等^[24]研究报道了TRX在检测早期肝癌(高分化,直径<2cm)中的潜在有效性。在这个研究中,TRX的敏感度和特异性(分别为74.9%和87.5%)高于AFP(分别为68.6%和75.2%)。此外,在检测早期肝癌中,曲线下面积TRX(0.854)优于AFP(0.720),而且,在联合检测早期肝癌时更加准确(曲线下面积为0.889,敏感度为81.3%,特异性为93.4%)。

8. 膜联蛋白A2:膜联蛋白A2是一种钙离子介导的磷脂结合特性蛋白,在许多类型肿瘤中表达上调,且在各种肿瘤发生中有许多作用,包括血管生成、增殖、细胞凋亡、细胞迁移、侵犯和黏附过程,这些对癌症转移必不可少。Sun等^[25]研究发现,膜联蛋白A2浓度在83.2%的早期肝癌和78.4%的AFP阴性肝癌病人中增高。在检测早期肝癌时,膜联蛋白A2(在17.3ng/ μ l)显示敏感度和特异性分别为83.2%和67.5%,而AFP(在15.64ng/ μ l)分别为54.7%和81.3%。此外,膜联蛋白A2单独检测时的曲线下面积(0.79)也大于AFP单独检测时(0.73)。两者联合检测时敏感度和准确性则分别提高到87.4%和68.3%。因此,膜联蛋白A2在检测AFP正常的早期肝癌患者中是一个重要的候选标志物。

9. 中期因子(MDK):MDK是一种肝素结合性生长因子,在细胞生长、生存、迁移、血管生成、致癌中发挥重要作用。在一项有关肝癌患者的研究中发现,MDK水平在肝癌病例中高于肝硬化及健康对照组。区分早期肝癌和肝硬化时,MDK敏感度为90%,显著高于AFP的40%。

肝癌患者的诊断仍然困难,尤其是在疾病发展的早期,而且为了提高预后,对肝癌患者早期且准确的诊断至关重要。虽然目前已经发现很多对肝癌诊断准确性较高的血清标志物,但目前没有单一的标志物可以在检测肝癌时有最佳的敏感度和特异性,尤其是在发展的早期。许多标志物的联合检测有助于提高早期诊断率,但无疑也增加了患者的经济负担。因此,对肝癌肿瘤标志物进行更深入研究并进一步开发新型肿瘤标志物仍然任重而道远。

参考文献

- 1 Chen W,Zheng R,Baade PD, *et al.* Cancer statistics in China,2015 [J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132
- 2 Siegel R,Naishadham D,Jemal A. Cancer statistics,2013 [J]. CA Cancer J Clin,2013,63(1):11-30
- 3 Gopal P,Yopp AC,Waljee AK, *et al.* Factors that affect accuracy of alpha-fetoprotein test in detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2014,12(5):870-877
- 4 Toyoda H,Kumada T,Tada T, *et al.* Clinical utility of highly sensitive Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma patients with alpha-fetoprotein < 20 ng/mL [J]. Cancer Sci,2011,102(5):1025-1031
- 5 Oda K,Ido A,Tamai T, *et al.* Highly sensitive lens culinaris agglutinin-reactive alphafetoprotein is useful for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease [J]. Oncol Rep,2011,26(25):1227-1233
- 6 Poté N,Cauchy F,Albuquerque M, *et al.* Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion [J]. J Hepatol,2015,62(4):848-854
- 7 Lok AS,Sterling RK,Everhart JE, *et al.* Des-gamma-carboxy prothrombin and alphafetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma [J]. Gastroenterology,2010,138(2):493-502
- 8 Jia X,Liu J,Gao Y, *et al.* Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysis [J]. Arch Med Res,2014,45(7):580-588
- 9 Sawada Y,Yoshikawa T,Nobuoka D, *et al.* Phase I trial of a glypican-3-derived peptide vaccine for advanced hepatocellular carcinoma: immunologic evidence and potential for improving overall survival [J]. Clin Cancer Res,2012,18(13):3686-3696
- 10 Witjes CD,van Aalten SM,Steyerberg EW, *et al.* Recently introduced biomarkers for screening of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. Hepatol Int,2013,7(1):59-64
- 11 Pozzan C,Cardin R,Picocochi M, *et al.* Diagnostic and prognostic role of SCCA-IgM serum levels in hepatocellular carcinoma (HCC) [J]. J Gastroenterol Hepatol,2014,29(8):1637-1644
- 12 Shang S,Plymoth A,Ge S, *et al.* Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology,2012,55(2):483-490
- 13 Abu El Makarem MA,Abdel-Aleem A,Ali A, *et al.* Diagnostic significance of plasma osteopontin in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma [J]. Ann Hepatol,2011,10(3):296-305
- 14 Mao Y,Yang H,Xu H, *et al.* Golgi protein 73 (GOLPH2) is a valuable serum marker for hepatocellular carcinoma [J]. Gut,2010,59(12):1687-1693
- 15 Xu WJ,Guo BL,Han YG, *et al.* Diagnostic value of alpha-fetoprotein-L3 and Golgi protein 73 in hepatocellular carcinomas with low AFP levels [J]. Tumour Biol,2014,35(12):12069-12074
- 16 Schütte K,Schulz C,Link A, *et al.* Current biomarkers for hepatocellular carcinoma: Surveillance, diagnosis and prediction of prognosis [J]. World J Hepatol,2015,7(2):139-149 (下转第34页)

显高表达于非肿瘤细胞表明, DcR3 蛋白具有成为潜在肿瘤标志物条件。同时研究结果显示, DcR3 表达水平高低与肿瘤的病理分级及临床 TNM 分期呈正相关。其表达与前列腺肿瘤发生过程及预后有着密切关系, 应用免疫组织化学方法检测 DcR3 蛋白在前列腺肿瘤中表达, 在临床诊断治疗、判定前列腺肿瘤预后有一定的参考意义。

参考文献

- 1 Ferlay J, Steliarova - Foucher E, Lortet - Tieulent J, *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1374 - 1403
- 2 赫捷, 陈万青. 2014 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 清华大学出版社, 2015
- 3 Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: Integrating mammalian biology[J]. *Cell*, 2001, 104(4): 487 - 501
- 4 Bamias G, Siakavellas SI, Stamatelopoulos KS, *et al.* Circulating levels of TNF - like cytokine 1A (TL1A) and its decoy receptor(DcR3) in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Immunol*, 2008, 129(2): 249 - 255
- 5 Gill RM, Hunt JS. Soluble receptor(DcR3) and cellular inhibitor of apoptosis - 2 (cIAP - 2) protect human cytotrophoblast cells against LIGHT - mediated apoptosis[J]. *Am J Pathol*, 2004, 165(1): 309 - 317
- 6 Chen L, Tian X, Li W, *et al.* Expressions of FAS/DcR3 and RGD - FasL mediated apoptosis in pituitary adenomas [J]. *Neurol India*, 2009, 57(1): 28 - 30
- 7 Wu Y, Han B, Sheng H, *et al.* Clinical significance of detecting elevated serum DcR3/TR6/M68 in malignant tumor patients[J]. *Int J Cancer*, 2003, 105(5): 724 - 732
- 8 Macher - Goepfing S, Aulmann S, Wagener N, *et al.* Decoy receptor 3 is a prognostic factor in renal cell cancer[J]. *Neoplasia*, 2008, 10(10): 1049 - 1056
- 9 Bai C, Connolly B, Metzker ML, *et al.* Overexpression of M68/Dcr3 in human gastrointestinal tract tumors independent of gene amplification and its location in a four - gene cluster[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(3): 1230 - 1235
- 10 Roth W, Isenmann S, Nakamura M, *et al.* Soluble decoy receptor 3 is expressed by malignant gliomas and suppresses CD95 ligand - induced apoptosis and chemotaxis [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(6): 2759 - 2765
- 11 Ohshima K, Haraoka S, Sugihara M, *et al.* Amplification and expression of a decoy receptor for fas ligand (DcR3) in virus (EBV or HTLV - 1) associated lymphomas[J]. *Cancer Lett*, 2000, 160(1): 89 - 97
- 12 Tsuji S, Hosotani R, Yonehara S. *et al.* Endogenous decoy receptor 3 blocks the growth inhibition signals mediated by Fas ligand in human pancreatic adenocarcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2003, 106(1): 17 - 25
- 13 Shen HW, Gao SL, Wu YL, *et al.* Overexpression of decoy receptor 3 in hepatocellular carcinoma and its association with resistance to Fas ligand - mediated apoptosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(38): 5926 - 5930
- 14 Xiong G, Guo H, Ge X, *et al.* Decoy receptor 3 expression in esophageal squamous cell carcinoma; correlation with tumour invasion and metastasis[J]. *Biomarkers*, 2011, 16(2): 155 - 160
- 15 Huang ZM, Kang JK, Chen CY, *et al.* Decoy receptor 3 suppresses TLR2 - mediated B cell activation by targeting NF - κ B[J]. *J Immunol*, 2012, 188(12): 5867 - 5876
- 16 Wu Y, Han B, Luo H, *et al.* DcR3/TR6 effectively prevents islet primary nonfunction after transplantation [J]. *Diabetes*, 2003, 52(9): 2279 - 2286
- 17 Connor JP, Felder M. Ascites from epithelial ovarian cancer contain high levels of functional decoy 3 (DcR3) and is associated with platinum resistance[J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(2): 330 - 335
- 18 Takahama Y, Yamada Y, Emoto K, *et al.* The prognostic significance of overexpression of the decoy receptor for Fas ligand (DcR3) in patients with gastric carcinomas[J]. *Gastric Cancer*, 2002, 5(2): 61 - 68
- 19 Zhou J, Song SD, Li DC, *et al.* Clinical significance of expression and amplification of the DcR3 gene in pancreatic carcinomas [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(2): 719 - 724
- 20 Jiang YQ, Zhong TF, Dang YW, *et al.* Overexpression and clinicopathological contribution of DcR3 in bladder urothelial carcinoma tissues[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(21): 9137 - 9142
(收稿日期: 2016 - 03 - 04)
(修回日期: 2016 - 03 - 21)
- (上接第 15 页)
- 17 Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, *et al.* Circulating microRNA - 21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): 167 - 175
- 18 Liu AM, Yao TJ, Wang W, *et al.* Circulating miR - 15b and miR - 130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2012, 2(2): e000825
- 19 Abdalla MA, Haj - Ahmad Y. Promising Candidate Urinary MicroRNA Biomarkers for the Early Detection of Hepatocellular Carcinoma among High - Risk Hepatitis C Virus Egyptian Patients[J]. *J Cancer*, 2012, 3: 19 - 31
- 20 Reichl P, Fang M, Starlinger P, *et al.* Multicenter analysis of soluble Axl reveals diagnostic value for very early stage hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(2): 385 - 394
- 21 Kaseb AO, Morris JS, Hassan MM, *et al.* Clinical and prognostic implications of plasma insulin - like growth factor - 1 and vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(29): 3892 - 3899
- 22 Shi M, Chen MS, Sekar K, *et al.* A bloodbased three - gene signature for the non - invasive detection of early human hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(5): 928 - 936
- 23 Chounta A, Ellinas C, Tzanetakou V, *et al.* Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor as a screening test for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2015, 35(2): 601 - 607
- 24 Li J, Cheng ZJ, Liu Y, *et al.* Serum thioredoxin is a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(11): 9551 - 9563
- 25 Sun Y, Gao G, Cai J, *et al.* Annexin A2 is a discriminative serological candidate in early hepatocellular carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(3): 595 - 604
(收稿日期: 2016 - 02 - 24)
(修回日期: 2016 - 03 - 14)