

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.14.047

肝细胞癌复发转移机制的研究进展

徐东伟 薛 峰 张建军 夏 强[△]

(上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科 上海 200127)

摘要:复发转移是影响肝细胞癌患者治疗疗效和长期生存的最主要因素,探讨肝细胞癌复发转移的机制,寻找早期诊断复发转移、判断患者预后的生物标记和干预治疗的靶点,已成为当今肝细胞癌研究的热点与难点。本文就其复发转移部分机制如 microRNA、CD147 分子、肿瘤干细胞以及肿瘤微环境等几方面的研究进展进行综述。

关键词:肝细胞癌;复发转移;机制

中图分类号:R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)14-2786-04

Progress in Mechanisms of Recurrence and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma

XU Dong-wei, XUE Feng, ZHANG Jian-jun, XIA Qiang[△]

(Department of Hepatic Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200127, China)

ABSTRACT: Recurrence and metastasis are the most important factors which affect the prognosis and the survival rate of the patients suffering from hepatocellular carcinoma. Studies of hepatocellular carcinoma focus on investigating the mechanism of recurrence and metastasis and seeking biological markers for early diagnosis and prediction of prognosis and targets for interfering therapy are the hot and difficult spot at present. This review is mainly focused on the research progression in fields such as microRNA, CD147, cancer stem cells and tumor microenvironment.

Key words: Hepatocellular carcinoma; Recurrence and metastasis; Mechanism

Chinese Library Classification(CLC): R735.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)14-2786-04

肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)是世界上最常见的恶性肿瘤之一,其发生率和死亡率分别居第6位和第3位^[1]。尽管近年来肝脏外科技术迅速发展,肝细胞癌的治疗取得了瞩目的成就,但是其根治性切除后的5年复发率仍可达50%以上^[2],远期预后并未得到明显改善,5年存活率仅有20%-30%^[3]。肝细胞癌的复发和转移已成为影响病人疗效和获得长期生存的最大障碍^[4]。因此,近几年HCC复发转移相关机制的研究成为热点。本文就肝细胞癌复发转移部分机制如 microRNA、CD147 分子、肿瘤干细胞以及肿瘤微环境的相关进展进行综述。

1 microRNA 与 HCC 的复发转移

microRNA(miRNA)是近年来发现的一类广泛存在于真核生物中的长度约为20-22个核苷酸的小RNA,miRNA在生物进化过程中高度保守,在细胞代谢、增殖、凋亡、分化和发育过程中发挥至关重要的作用。近些年越来越多的研究表明miRNA在各种恶性肿瘤的发生、发展中发挥着类似原癌基因或者抑癌基因的作用。在HCC中已经发现了几十种异常表达的miRNA,其中有学者发现有包括miRNA-122、miRNA-125

等在内的20种miRNA与HCC的复发转移关系密切^[5]。

miRNA-122在肝脏中特异性表达,其表达量占肝细胞miRNA总量的70%,是成人肝脏中表达最丰富的miRNA^[6]。有研究表明^[7]miRNA-122在近70%HCC组织中表达下调,低表达miRNA-122的癌细胞的侵袭和迁移能力增强,更易出现肿瘤转移,而miRNA-122的重新表达则抑制其侵袭转移。Fornari F等^[8]研究发现低表达miRNA-122的患者其肿瘤复发时间缩短,并证明miR-122通过调节cyclin G1来影响p53蛋白的稳定性以及转录活性,降低癌细胞的侵袭转移能力。

miRNA-221在70%-80%的HCC癌组织中大量表达^[9],Garofalo等^[10]在体内外的研究表明HCC组织中miRNA-221的高表达抑制了PTEN基因(gene of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)和TIMP3基因(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP)的表达。PTEN是AKT途径的抑制剂,TIMP3则是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的抑制剂,AKT途径的激活以及基质金属蛋白酶在肿瘤细胞的迁移、侵袭过程中发挥重要作用。Rong等^[11]研究显示,miRNA-221在TNM III期和IV期的HCC组织中表达水平明显高于I期和II期,且与非转移组相比,转移组的表达明显上调,表明miRNA-221参与了肿瘤细胞的侵袭转移。Callegari E等^[12]通过建立miRNA-221高表达的转基因小鼠模型,发现miRNA-221促进了肝脏组织的癌变过程,并证实抗miRNA-221寡核苷酸能够明显抑制肿瘤的生长,或许能为HCC复发转移的治疗提供新的靶点。

Yan等^[13]研究发现miR-148a在未转移HCC癌组织中的

作者简介:徐东伟(1990-),男,硕士研究生,主要研究方向:肝脏外科疾病,电话:15216606880, E-mail: xudongwei21@126.com

[△]通讯作者:夏强,电话:021-68383775

E-mail: xiaqiang@medmail.com.cn

(收稿日期:2013-12-20 接受日期:2014-01-18)

表达明显高于已经发生远处转移的癌组织,并证明 miR-148a 通过 Wnt 信号途径阻止上皮-间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) 和肿瘤干细胞样特性的获得来抑制肝细胞癌的转移。Zhou 等^[14]证明 miRNA-491 也通过阻止上皮间质转化并降低 MMP-9 的水平来阻止肝细胞癌的转移。Chen 等^[15]发现 miRNA-100 的低表达与 HCC 患者的 TNM 分期、淋巴结远处转移以及高复发率密切相关,并证实 miR-100 通过降低 plkl 蛋白来抑制肿瘤的生长并促进肿瘤细胞的坏死。此外,其他学者相继证实 miR-17^[16]、miR-126^[17]、miR-21^[18]等均参与肝细胞癌的复发与转移,然而其中大部分异常表达的 miRNA 的调控机制尚未完全阐明,还需要更深入的研究,为 HCC 患者复发转移的分子治疗和预后判断开辟新的策略和思路。

2 CD147 与 HCC 的复发转移

CD147 又名细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN), 是一种高表达于肿瘤细胞表面的跨膜糖蛋白, 属免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily, IgSF)成员, 在 HCC 的生长以及侵袭、转移等过程中发挥重要作用。Jia 等^[19]研究表明 CD147 分子的表达促进了基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的产生,增加了 HCC 的侵袭转移能力。而利用 RNAi 干扰技术下调 CD147 的表达,则减少了肿瘤的生长和转移。Tang 等^[20]报道 CD147 能通过整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 介导的 FAK-paxillin 和 FAK-PI3K-

Ca²⁺ 信号转导通路调节肿瘤细胞的侵袭和转移能力。

肝细胞癌通过细胞骨架重排参与的肿瘤细胞运动实现其侵袭和转移。Zhao 等^[21]研究证实 HAb18G/CD147 和膜联蛋白 II(annexin II)是一对与细胞骨架重排相关的互作蛋白,两者之间的相互作用在癌细胞的间充质迁移及阿米巴运动样迁移两种迁移模式转换过程中发挥重要作用。在肿瘤细胞中抑制 HAb18G/CD147 时,细胞显示出阿米巴样近圆形运动模式的主要特征;而在抑制 annexin II 时,细胞显示出间充质样梭形运动特征。HAb18G/CD147 通过胞外部分与 annexin II 相互作用抑制后者磷酸化,阻断细胞内 Rho 信号传导,防止细胞出现阿米巴样运动。此外,研究^[22]还发现通过 integrin-FAK-PI3K/PIP3 信号通路, HAb18G/CD147 还可激活细胞膜上的 WAVE2 和 Rac1,促使细胞形成板状伪足,发生间充质迁移。

获得性失巢凋亡抵抗性是 HCC 发生侵袭转移的先决条件。Ke 等^[23]研究发现在抗失巢凋亡癌细胞中 CD147 明显高表达,而利用 RNAi 干扰技术下调 CD147 的表达,则诱导了细胞的失巢凋亡。CD147 的高表达可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路增加了癌细胞的失巢凋亡抵抗性。

上述研究均表明 CD147 分子与 HCC 的侵袭转移能力密切相关,通过药物靶向抑制 CD147 的高表达可能会为肝细胞癌复发转移的治疗提供新思路。

3 肿瘤干细胞与 HCC 的复发与转移

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSC)是指肿瘤中少量具有自我更新能力并能产生异质性肿瘤细胞群的细胞,其对肿瘤形成、复发、转移及化疗耐药性都有着重要影响。肿瘤干细胞假说

于 1977 年首次提出,之后得到越来越多的研究支持与完善,研究者们相继在血液系统肿瘤、脑肿瘤、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、胰腺癌等中证实了肿瘤干细胞的存在。近年来,关于 HCC 癌干细胞的起源以及寻找特异的癌干细胞表面标志物等研究取得了诸多成果,为深入了解 HCC 复发转移提供很多新思路。

2011 年, Lee 等^[24]研究人员利用癌干细胞具抗化疗药的特性,成功地于小鼠模型中培植出肝癌干细胞,并利用基因表达谱芯片找出了癌干细胞的表面标志物 CD24⁺。临床数据显示,肿瘤内有大量 CD24⁺ 的癌干细胞的 HCC 患者术后一年的复发率较肿瘤内只有少量 CD24⁺ 癌干细胞的患者高 3 倍。同时前者出现转移的机会亦更高。进一步的研究^[25]发现 CD24⁺ 的癌干细胞通过激活 STAT3 信号来维持癌干细胞自我更新并促使肿瘤形成。

Yan 等^[24]研究证实从 SMMC-7721 肝癌细胞系分离得到的 CD133⁺ 癌干细胞与 CD133⁻ 癌干细胞相比, 具有更强的体内、体外致瘤能力。前者 G 蛋白偶联受体 87(GPR87)出现过表达,而 GPR87 的过表达会上调 CD133 的表达,促进 HCC 的体内、体外侵袭转移。相反, GPR87 的下调则会降低 CD133 的表达水平,癌细胞的侵袭转移能力随之下降,这或许为 HCC 复发转移的防治提供了新的靶点。

Fan 等^[26]认为 HCC 患者接受肝切除治疗后肿瘤复发原因很可能是由于循环肿瘤干细胞在肝切除之前已经从原发灶转移,并对此进行研究。他们对 82 例 HCC 患者循环 CSC 进行检测,其中有 56 例(68.3%)检测到了循环 CSC,循环 CSC 的水平与肿瘤的大小及临床 TNM 分期明显相关,而与肿瘤的数目、微血管侵犯、分化程度或切除肿瘤组织中 CSC 所占的百分比没有明显相关性。在有复发和无复发的 HCC 患者中循环 CSC 的中位水平分别为 0.02% 和 0.01% (0.05% 代表 1 mL 血液中存在 5 个 CSC), 差异有统计学意义。循环 CSC 水平超过 0.01% 对预测所有复发、肝内复发、肝外复发的准确度分别为 73.2%、65.0% 及 73.2%。通过统计分析发现循环 CSC 水平超过 0.01% 已成为肝癌术后肿瘤肝内复发及远处复发的最强预测因子。

肝细胞癌肝移植术后肿瘤复发已成为导致肝移植治疗失败的主要因素,最近, Zhou 等^[29]研究人员认为, 此前 HCC 患者行肝移植术的标准一直强调肿瘤的大小及数量,没有注重可以预测患者预后的肿瘤生物学指标,近年来的研究已经证实肿瘤干细胞在肿瘤形成、复发、转移等过程中发挥至关重要的作用,可以代表 HCC 的生物学特性。因此,可以利用肿瘤干细胞相关指标来完善肝细胞癌肝移植适应症,并为 HCC 患者移植术后复发转移的预后判断提供更有价值的参考。

目前, CSC 导致 HCC 复发转移的信号转导机制以及针对 CSC 的靶向治疗等问题仍然是研究的热点与难点,这些问题的解决对 HCC 复发转移的防治及预后判断有重要意义。

4 肿瘤微环境与 HCC 的复发转移

所谓肿瘤微环境(tumor microenvironment)是指肿瘤在生长过程中,由肿瘤细胞及其周围纤维母细胞、上皮细胞、免疫细胞、肿瘤血管和淋巴管细胞、间叶细胞及它们的表达产物、代谢物质等成分构成的、与肿瘤发生和转移密切相关的局部稳态环

境,其中除肿瘤细胞以外的所有成分统称为肿瘤间质。近年来越来越多的研究表明,HCC 癌细胞及其肿瘤微环境之间的动态变化在肿瘤细胞的生长、增殖、上皮细胞—间充质转化乃至复发和转移过程中起到了十分重要作用^[27,28]。

肝星状细胞(hepatic stellate cell,HSC)被认为是肿瘤微环境的主要成员之一^[29]。Sun^[30]等对 252 例行肝癌切除术的患者的癌组织中的 HSC 进行分离培养,体内外实验均表明 HSC 明显促进肿瘤的生长且明显增强癌细胞的侵袭转移能力。临床数据显示 45%的 HCC 癌组织中富含 HSCs,且其含量与肿瘤的大小($P=0.027$)、肿瘤 TNM 分期($P=0.018$)、及血管侵犯($P=0.008$)明显相关。多变量分析显示肿瘤组织中 HSCs 的增加是影响患者术后无复发生存率的独立因素。在肿瘤微环境中,肝星状细胞从静息状态向激活状态转变,分泌细胞因子来调节 HCC 的复发转移,然而,对于肝星状细胞参与 HCC 复发转移的具体分子机制,仍然知之甚少。最近,有研究证明,活化的 HSC 通过激活 FAK-MMP9 信号途径来促进 HCC 的侵袭转移,或许为 HCC 复发转移的治疗提供新靶点^[31]。

肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)及其受体 c-Met 是正常肝细胞生长分化的重要调节因子。研究证实 HGF 的上调与 HCC 的复发转移密切相关^[32]。最近国外学者研究发现,在 HCC 血行转移过程中,HGF 表达水平的增加以及通过启动子去甲基化导致的 c-Met 的过量表达会诱导循环肿瘤细胞(circulating tumor cells,CTCs)的上皮细胞—间充质转化,增加 HCC 的侵袭转移能力^[33]。

另外,有研究显示肿瘤微环境的其他成分如巨噬细胞等免疫细胞^[34]、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)^[35,36]、甲状腺激素受体^[37,38]等均参与了 HCC 的复发转移。

总之,微环境的变化既可促进 HCC 的复发和侵袭转移,也可阻止,甚至逆转 HCC 的复发和侵袭转移,从而表现出“亦敌亦友”的关系,呈现出高度的动态平衡^[39]。进一步加深研究肿瘤微环境的研究对于 HCC 复发转移的防治有重要意义。

5 小结与展望

HCC 的复发转移是制约治疗疗效和患者长期生存的最主要障碍,因此研究其复发转移意义重大。综合以上资料说明 HCC 复发转移是多因素参与,多阶段形成,不断变化的动态过程,是机体、微环境和肿瘤三者互动的结果,所以应该用整体的眼光来综合看待复发转移^[40]。尽管目前对于这一领域的基础研究已取得了诸多重要进展,部分成果已经应用于临床,但是离完全弄清楚 HCC 复发转移的相关机制且将基础研究成果向临床转化仍然有很长的路要走。

参考文献(References)

- [1] Fares N, Peron JM. Epidemiology, natural history, and risk factors of hepatocellular carcinoma [J]. Rev Prat, 2013, 63(2): 216-217, 220-222
- [2] McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future[J]. Clin Liver Dis, 2011, 15(2): 223-243
- [3] Pang RW, Joh JW, Johnson PJ, et al. Biology of hepatocellular carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(4): 962-971
- [4] 吴孟超, 潘泽亚, 周伟平, 肝癌外科治疗新挑战 [J]. 传染病信息, 2012, 25(5): 257-263
- [5] Wu Meng-chao, Pan Ze-ya, Zhou Wei-ping. New challenges for surgical treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Infect Dis Inf, 2012, 25(5): 257-263
- [6] Budhu A, Jia HL, Forgues M, et al. Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2008, 47(3): 897-907
- [7] Esau C, Davis S, Murray SF, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting [J]. Cell Metab, 2006, 3(2): 87-98
- [8] Coulouarn C, Factor VM, Andersen JB, et al. Loss of miR-122 expression in liver cancer correlates with suppression of the hepatic phenotype and gain of metastatic properties[J]. Oncogene, 2009, 28(40): 3526-3536
- [9] Fornari F, Gramantieri L, Giovannini C, et al. MiR-122/cyclin G1 interaction modulates p53 activity and affects doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells[J]. Cancer Res, 2009, 69(14): 5761-5767
- [10] Fornari F, Gramantieri L, Ferracin M, et al. MiR-221 controls CDKN1C/p57 and CDKN1B/p27 expression in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene, 2008, 27(43): 5651-5661
- [11] Garofalo M, Di Leva G, Romano G, et al. miR-221&222 regulate T-RAIL resistance and enhance tumorigenicity through PTEN and TIMP3 downregulation[J]. Cancer Cell, 2009, 16(6): 498-509
- [12] Rong M, Chen G, Dang Y. Increased miR-221 expression in hepatocellular carcinoma tissues and its role in enhancing cell growth and inhibiting apoptosis in vitro[J]. BMC Cancer, 2013
- [13] Callegari E, Elamin BK, Giannone F, et al. Liver tumorigenicity promoted by microRNA-221 in a mouse transgenic model[J]. Hepatology, 2012, 56(3): 1025-1033
- [14] Yan H, Dong X, Zhong X, et al. Inhibitions of epithelial to mesenchymal transition and cancer stem cells-like properties are involved in miR-148a-mediated anti-metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. Mol Carcinog, 2013
- [15] Zhou Y, Li Y, Ye J, et al. MicroRNA-491 is involved in metastasis of hepatocellular carcinoma by inhibitions of matrix metalloproteinase and epithelial to mesenchymal transition[J]. Liver Int, 2013, 33(8): 1271-1280
- [16] Chen P, Zhao X, Ma L. Downregulation of microRNA-100 correlates with tumor progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 383(1-2): 49-58
- [17] Lin YH, Liao CJ, Huang YH, et al. Thyroid hormone receptor represses miR-17 expression to enhance tumor metastasis in human hepatoma cells[J]. Oncogene, 2013, 32(38): 4509-4518
- [18] Chen H, Miao R, Fan J, et al. Decreased expression of miR-126 correlates with metastatic recurrence of hepatocellular carcinoma[J]. Clin Exp Metastasis, 2013, 30(5): 651-658
- [19] Zhou L, Yang ZX, Song WJ, et al. MicroRNA-21 regulates the migration and invasion of a stem-like population in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Oncol, 2013, 43(2): 661-669
- [20] Jia L, Xu H, Zhao Y, et al. Expression of CD147 mediates tumor cells invasion and multidrug resistance in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Invest, 2008, 26(10): 977-983
- [21] Tang J, Wu YM, Zhao P, et al. Overexpression of HAB18G/CD147

- promotes invasion and metastasis via $\alpha 3\beta 1$ integrin mediated FAK-paxillin and FAK-PI3K-Ca²⁺ pathways [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(18): 2933-2942
- [21] Zhao P, Zhang W, Wang SJ, et al. HAb18G/CD147 promotes cell motility by regulating annexin II-activated RhoA and Rac1 signaling pathways in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Hepatology*, 2011, 54(6): 2012-2024
- [22] Ke X, Li L, Dong HL, et al. Acquisition of anoikis resistance through CD147 upregulation: A new mechanism underlying metastasis of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(6): 1249-1254
- [23] Lee TK, Castilho A, Cheung VC, et al. CD24(+) liver tumor-initiating cells drive self-renewal and tumor initiation through STAT3-mediated NANOG regulation[J]. *Cell Stem Cell*, 2011, 9(1): 50-63
- [24] Yan M, Li H, Zhu M, et al. G protein-coupled receptor 87(GPR87) promotes the growth and metastasis of CD133 (+) cancer stem-like cells in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61056
- [25] Fan ST, Yang ZF, Ho DW, et al. Prediction of posthepatectomy recurrence of hepatocellular carcinoma by circulating cancer stem cells: a prospective study[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(4): 569-576
- [26] Zhou J, Hu Z, Yu P, et al. The role of liver cancer stem cells in donor liver allocation for patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(6): 24-30
- [27] Yang JD, Nakamura I, Roberts LR. The tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: current status and therapeutic targets[J]. *Semin Cancer Biol*, 2011, 21(1): 35-43
- [28] Wu SD, Ma YS, Fang Y, et al. Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(3): 218-225
- [29] Coulouarn C, Corlu A, Glaize D, et al. Hepatocyte-stellate cell cross-talk in the liver engenders a permissive inflammatory microenvironment that drives progression in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(10): 2533-2542
- [30] Sun B, Zhang X, Cheng X, et al. Intratumoral Hepatic Stellate Cells as a Poor Prognostic Marker and a New Treatment Target for Hepatocellular Carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80212
- [31] Han S, Han L, Yao Y, et al. Activated hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma cell migration and invasion via the activation of FAK-MMP9 signaling [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 641-648
- [32] Neaud V, Faouzi S, Guirouilh J, et al. Human hepatic myofibroblasts increase invasiveness of hepatocellular carcinoma cells: evidence for a role of hepatocyte growth factor [J]. *Hepatology*, 1997, 26(6): 1458-1466
- [33] Ogunwobi OO, Puszyk W, Dong HJ, et al. Epigenetic upregulation of HGF and c-Met drives metastasis in hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63765
- [34] 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
- [35] Minata M, Harada KH, Kudo M, et al. The prognostic value of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma for predicting metastasis after curative resection[J]. *Oncology*, 2013, 84(Suppl 1): 75-81
- [36] Zhuang PY, Shen J, Zhu XD, et al. Prognostic roles of cross-talk between peritumoral hepatocytes and stromal cells in hepatocellular carcinoma involving peritumoral VEGF-C, VEGFR-1 and VEGFR-3 [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64598
- [37] Chi HC, Chen SL, Liao CJ, et al. Thyroid hormone receptors promote metastasis of human hepatoma cells via regulation of TRAIL[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(11): 1802-1814
- [38] Chi HC, Liao CH, Huang YH, et al. Thyroid hormone receptor inhibits hepatoma cell migration through transcriptional activation of Dickkopf 4[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(1): 60-65
- [39] Mahadevan D, Von Hoff DD. Tumor-stroma interactions in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(4): 1186-1197
- [40] 汤钊猷, 转移复发 - 肝癌研究的重中之重 [J]. *中华消化外科杂志*, 2007, 6(1): 2
- Tang Zhao-you. Recurrence of metastasis-a key issue in research on hepatoma[J]. *Chin J Dig Surg*, 2007, 6(1): 2