

甲胎蛋白及其临床应用研究进展

常彬霞, 辛绍杰

■背景资料

多年来甲胎蛋白主要用于胎儿缺陷和肿瘤的诊断方面, 但缺乏一定的特异性, 随着近年来对其的深入研究, 发现了多种与AFP相关且可用于肿瘤诊断的物质, 如: AFP的异质体AFP-L3, AFP mRNA等, 并开辟了其在肿瘤治疗中的新领域。

常彬霞, 中国人民解放军军医进修学院 北京市 100853
常彬霞, 辛绍杰, 中国人民解放军第302医院人工肝科 北京市 100039
作者贡献分布: 本文由常彬霞综述; 辛绍杰校审。
通讯作者: 辛绍杰, 教授, 100039, 北京市, 中国人民解放军第302医院人工肝科. xsj302@263.net
电话: 010-66933316
收稿日期: 2009-12-01 修回日期: 2010-01-05
接受日期: 2010-01-11 在线出版日期: 2010-02-28

Recent advances in research on alpha-fetoprotein and its clinical application

Bin-Xia Chang, Shao-Jie Xin

Bin-Xia Chang, Chinese PLA Postgraduate Medical School, Beijing 100853, China
Bin-Xia Chang, Shao-Jie Xin, Department of Artificial Liver Therapy, the 302nd Military Hospital of Chinese PLA, Beijing 100039, China
Correspondence to: Professor Shao-Jie Xin, Department of Artificial Liver Therapy, the 302nd Military Hospital of Chinese, Beijing, 100039, China. xsj302@263.net
Received: 2009-12-01 Revised: 2010-01-05
Accepted: 2010-01-11 Published online: 2010-02-28

Abstract

Alpha-fetoprotein (AFP) is an important marker for the diagnosis of fetal defects and tumors, especially hepatic carcinoma. However, AFP has a low specificity in the diagnosis of hepatic carcinoma. In recent years, advances in research on the mechanisms of AFP action not only lead to the discovery of many AFP-related molecules (such as AFP-L3 and AFP mRNA) that can also be used for the diagnosis of tumors, but also open up new applications of AFP in the treatment of tumors.

Key Words: Alpha-fetoprotein; Isoform; Function; Clinical application

Chang BX, Xin SJ. Recent advances in research on alpha-fetoprotein and its clinical application. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(6): 576-580

■同行评议者

唐世刚, 教授, 大连大学附属中山医院内科

摘要

多年来甲胎蛋白在胎儿缺陷和肿瘤, 尤其是肝脏肿瘤的临床诊断中发挥着重要作用, 但其对

于肝脏肿瘤的诊断缺乏特异性. 近年来随着对其作用机制和功能的深入研究, 发现了多种与AFP相关且可用于肿瘤诊断的物质, 如: AFP的异质体AFP-L3, AFP-mRNA等, 并开辟了其在肿瘤治疗中的新领域。

关键词: 甲胎蛋白; 异质体; 功能; 临床应用

常彬霞, 辛绍杰. 甲胎蛋白及其临床应用研究进展. 世界华人消化杂志 2010; 18(6): 576-580
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/576.asp>

0 引言

甲胎蛋白(AFP)是一种糖蛋白, 生理情况下低浓度存在于成人体内(<20 μg/L); 胚胎期浓度较高, 可通过脐带血进入母体血液中, 因此妊娠期孕妇体内AFP有所升高, 然而如显著异常则标志胚胎发育异常; 病理状态下, AFP与原发肝癌、胃肿瘤、肺癌、胰腺和胆管癌、睾丸肿瘤等相关. AFP可以出现于许多临床情况, 因此其临床应用广泛. 本文对近年来关于AFP的研究作一综述。

1 AFP的结构

AFP与维生素D结合蛋白、α-白蛋白和白蛋白同属类白蛋白家族, 相对分子量约68 kDa, 半衰期5 d, 是一条由590个氨基酸残基构成的单多肽链. 其编码基因位于4号染色体的q臂11-22区, 由15个外显子和14个内含子相隔形成3个区, 从5'端到3'端依次为5'端非编码区、信号肽编码区、3'端非编码区, 具有真核生物基因的典型结构. AFP的分子形状像英文字母U, 分子左臂电子云密度低的区域, 被称做铰链区, 可能是结构域之间多肽连接区, 使得结构域灵活摆动, 促使他结合或释放相应配体. AFP分子有3个结构域, 被称作结构域I、II、III, 每个结构域由195个氨基酸残基构成, 分别有4, 5, 6个二硫键, 因此决定了AFP的构象具有高度的稳定性. 在这3个结构域中, 结构域III最为保守, 在哺乳动物中比结构域I、II展示出更大的氨基酸序列的相同性,

结构域 I 最为不保守, 是人和其他动物AFP功能不同的主要部位. 试验证明, 结构域III含有一个主要的疏水结合位点和一个二聚化区域. 结构域 I 和 II 含有脂肪酸和胆红素的结合位点.

2 AFP的异质体

AFP是一种糖蛋白, 每个分子有一条单天冬酰胺连接的复合型碳水化合物链. 早在1970年Parves通过对原发性肝癌患者血清作淀粉凝胶电泳试验时, 发现AFP常有不同的移动度, 而胎儿及新生儿的血清AFP在电泳上移动度相同, 认为肝癌患者血清AFP电泳移动度不同为唾液酸含量不同所致, 从而提出AFP异质体这一概念. 随后的研究表明, AFP的糖链结构存在不同程度的变异, 而所谓的异质性主要是因为AFP所含的碳水化合物不同所致. AFP的糖链不是遗传编码的, 而是依赖于存在于宿主细胞的内质网和高尔基复合物中的整套糖化酶. 这些酶存在不同的组织分布, 因此卵黄囊来源的AFP和肝脏来源的AFP不同. 各种肿瘤中的AFP存在差异也表明每种肿瘤中糖化酶的质量和数量的差异.

不同器官和各种病理状态下细胞产生的AFP有相同的序列, 在免疫学上相同. 异质性可以通过AFP与不同凝集素和pH环境的反应展现出来, 表现为与各种凝集素结合(反应)或非结合(无反应). 最常用于AFP研究的凝集素是刀豆蛋白A(Con-A)和小扁豆凝集素(LCA). 凝集素不仅对糖残基有特异性, 而且对于整条碳水化合物分子具有特异性.

慢性肝炎和肝硬化的良性慢性肝病, 和原发性肝癌的AFP, 表现出与凝集素LCA不同的亲和性. 在过去的10年中, 研究表明总AFP是由3种不同的异质体构成的异源糖蛋白的集合. 依据对LCA亲和电泳的反应性, 总AFP可以被分为3种异质体: L1、L2、L3. AFP-L1不与LCA反应, 存在于慢性肝炎和肝硬化中, 构成非恶性肝病中总AFP的主要部分. AFP-L3有LCA的结合活性, 看起来仅由肿瘤细胞产生. AFP-L2与LCA有中度亲和力, 主要来源于卵黄囊肿瘤, 在怀孕期间在母体的血清中也可以检测到^[1].

3 AFP的功能及其临床应用

AFP是一种肿瘤相关的胎儿蛋白, 临床长期被用作胎儿缺陷和肿瘤的血清标志物, 以诊断及监测疾病的进展. AFP有很多重要的生理功能, 包括: 运输功能、作为生长调节因子的双向调节功能等, 近年来其应用更加广泛.

3.1 AFP的运输功能 AFP能够结合和转运大量配体, 如: 胆红素、脂肪酸、类固醇、重金属、染料、各种药物, 以及明显影响人群的环境因子, 如: 类黄酮、二噁英、植物雌激素等. 一些高浓度的疏水配体, 如脂肪酸、雌激素等, 能诱导AFP三级结构的构象改变.

3.2 维持血浆胶体渗透压 由于AFP与成人血清白蛋白高度同源, 又是胎儿体内的主要蛋白质, 因此认为AFP在胎儿体内的作用犹如成人白蛋白, 具有维持血浆胶体渗透压和运输物质的作用^[2].

3.3 AFP作为生长调节因子 在大量体外细胞和体内动物模型中, 哺乳动物的AFP是一种最早和最重要的促进生长的胎儿肿瘤相关性蛋白. AFP从受精合子开始, 在囊胚、原肠胚、胚胎、胎儿和新生儿时期的每个阶段都能检测到, 因此很有可能这种胎儿蛋白在确保哺乳动物成功完成孕期中发挥重要作用. 在过去的10年中, 有报道证实AFP是一个能够增强和抑制生长的双向调节因子. AFP上调和下调生长和分化的功能具有剂量依赖性, 这已经在包括胎盘、卵巢、子宫、淋巴、表皮、内皮、睾丸、乳腺、肝脏和某些肿瘤细胞中得到证实^[3-7]. Dudich等用不同种类的肿瘤细胞和正常人胚胎成纤维细胞作为研究对象, 发现剂量大于100 mg/L的AFP作用于体外培养的各种细胞, 均有不同程度的生长抑制作用, 但若剂量小于100 mg/L时, 对细胞的生长有明显促进作用^[3]. AFP对细胞生长的调节作用可能包括凋亡调节、胞质信号调节和受体脱敏等, 通过细胞膜表面上的AFP受体介导细胞内吞AFP, 从而达到自我生长调节的自分泌机制^[8]. AFP具有免疫抑制的作用, 长期被认为是T细胞和B细胞的免疫调节剂^[9], 主要表现为抑制母体对胚胎发育的免疫应答以及肿瘤患者对肿瘤的免疫应答^[2,10].

3.4 AFP是原发性肝癌敏感的血清学标志物 自AFP用于临床后, 原发性肝癌生前确诊率明显提高. 日本肝炎的临床研究表明, AFP在原发性肝癌的检测中以20%为截点, 敏感性79%, 特异性78%. 在小肝癌中AFP的敏感性较低, 从33%至65%. 但是AFP轻度而有意义的升高(20-200 μg/L)在许多慢性肝病的患者中很常见. 据报道, 慢性肝炎中15%-58%, 肝硬化中11%-47%的患者血清AFP有所升高. 因此, 原发性肝癌和慢性肝病的患者血清AFP水平重叠很常见. 这就扰乱了慢性肝病患者AFP检测结果的解释. 因此, 对

■研发前沿

AFP-L3是HCC高度特异性和生物恶性的标志物, AFP mRNA应用于检测血液循环中肝癌细胞, 可作为原发性肝癌早期诊断和鉴别诊断的指标, 亦可作为复发或转移的标志. 依据AFP在肿瘤细胞中高效特异性表达, 以及肿瘤细胞表面AFP受体过表达等, 可将AFP应用于肿瘤的治疗等方面.

■相关报道

研究表明AFP-L3以15%为临界值,可取得较好的敏感性和特异性,且表达AFP-L3的肝癌细胞有早期血管侵袭和肝内转移的倾向.将外源治疗基因或细胞因子置于AFP特异性启动子或增强子的下游,实现目的基因的选择性表达,可克服原发性肝癌基因治疗有效性低、毒副作用大的弊端,且可将AFP与细胞毒性药物偶联,将药物特异性地送到靶细胞发挥作用.

于原发性肝癌来说,需要一种较高特异性的确定试验来完成相对低特异性的AFP检测.临床研究表明AFP-L3是HCC高度特异性的标志物.可以在近35%的小肝癌(<2 cm)患者血清中检测到.与影像学技术相比,对于原发性肝癌的早期诊断有9-12 mo的提前时间.对于血清AFP值介于100-200 $\mu\text{g/L}$ 的患者,AFP-L3>10%对HCC诊断的敏感度为71%,特异度为63%,而>35%敏感度降为35%,特异度可达100%.一般以15%为临界值,比10%为临界值更能确定肝癌的恶性特征,可取得较好的敏感性和特异性^[11].而且进一步的临床研究表明AFP-L3是原发性肝癌的一种生物恶性标志物.表达AFP-L3的肝癌细胞有早期血管侵袭和肝内转移的倾向.此外,AFP mRNA应用于检测血液循环中肝癌细胞,可作为原发性肝癌早期诊断和鉴别诊断的指标,亦可作为复发或转移的标志^[12-14].

3.5 AFP在其他肿瘤中的应用 各种源于内胚层的胃肠道肿瘤、内胚窦瘤(卵黄囊瘤)、生殖细胞癌患者,AFP均可有不同程度的升高.胃癌患者中AFP阳性率可达5%-15%,是一组具有特殊病理特征的高度恶性肿瘤,更易发生肝转移和淋巴转移,具有明显的侵袭性和恶性生物学行为,多发于老年人,存活期少于1年,被认为是一种独立的预后因素,AFP越高肝转移的可能越早,因此早期发现对于选择手术方式和判断预后具有指导意义^[15].内胚窦瘤是卵黄囊发生的高度恶性生殖细胞瘤,病死率高,早期手术发现及手术治疗至关重要,AFP是早期诊断的指标,且与治疗效果相关,其上升与下降可反映内胚窦瘤的生长状况、病情进展与缓解^[16].

3.6 AFP在儿科疾病中的应用 AFP在胚胎发育期由胎儿卵黄囊和肝脏大量合成,至妊娠12 wk左右,卵黄囊退化,胎儿肝脏成为合成的主要场所.胎儿时,其血清浓度很高(1-10 g/L),出生后12-18 mo AFP浓度逐渐降至10 $\mu\text{g/L}$ 以下. AFP可用作筛查神经管缺陷、非整倍体的实验室标志物^[17-19].在神经管缺损、脊柱裂、无脑儿等病理情况下,AFP可由开放的神经管进入羊水,导致其在羊水中含量显著升高,此外先兆子痫、妇婴输血、宫内发育迟缓、胎儿死亡,AFP均有所升高^[20,21].AFP水平下降表明存在染色体异常(非整倍体),如三体,以及Turner's综合征、脑积水、胎儿生长受限等^[22-24].此外,如果新生儿AFP明显升高,提示新生儿肝炎、先天性胆道闭锁或有能分泌AFP的胚胎性恶性肿瘤等.

3.7 作为判断急性肝功能衰竭患者预后的标志 重型肝炎患者在发生肝细胞炎症坏死后能否有效的再生,与其预后有关,AFP增高者,预后较好^[25].原因在于:(1)AFP能促进肝细胞生长因子受体表达,从而促进肝细胞增殖、分化、再生^[26,27];(2)AFP出现于有丝分裂旺盛的肝细胞和(或)幼稚肝细胞^[28,29].在急性病毒性肝炎、活动性慢性乙型肝炎和肝硬化时,AFP升高标志肝细胞再生活跃;(3)AFP具有促进细胞增殖的作用^[30].

3.8 AFP在肿瘤治疗中的应用 AFP在肿瘤细胞中高效特异性表达,因此将外源治疗基因或细胞因子置于AFP特异性启动子或增强子的下游,原发性肝癌中特异性的反式作用因子作用于该启动子,激活转录,实现目的基因的选择性表达,可克服原发性肝癌基因治疗有效性低、不良反应大的弊端^[31,32].此外,AFP可以作为抗癌药物结合物的载体.依据肿瘤细胞表面AFP受体过表达,将AFP与细胞毒性药物偶联,AFP通过受体介导的胞吞途径结合并选择性地进入肿瘤细胞,从而将结合的药物特异性地送到靶细胞发挥作用,且对于由于膜受体和/或转运体的高表达而引起耐药的人类肿瘤细胞具有较高的疗效^[33].Richardson等^[34]进行的病例对照研究和Melbye等^[35]进行的前瞻性调查研究表明,妊娠期间母体血中的高水平AFP与乳腺癌的低发病率有关.血清AFP水平升高,对母体乳腺组织中存在的肿瘤微灶生长具有抑制作用^[36].随后Bennett等进行的异种移植动物实验,Vakharia等^[37],以及Bennett等^[38]应用AFP合成肽进行的体内外试验均表明,AFP及其衍生肽不仅可用于肿瘤治疗,还可以用于对乳腺癌和其他肿瘤进行化学预防.以AFP为靶抗原进行基因免疫治疗.近年研究表明AFP阳性患者体内存在AFP特异性免疫应答^[39,40],AFP编码的蛋白及抗原表位肽能诱导特异性CTL,特异性地杀伤AFP阳性的肿瘤细胞.即使在高水平AFP环境下,AFP表位多肽仍能被T细胞受体识别,有效激发CTL反应^[41].

4 结论

过去对于AFP的研究仅局限于诊断方面,随着近年来研究的深入,在AFP的结构、功能以及作用机制等方面都取得了长足的进步,这就为其在肿瘤、胎儿及新生儿疾病的诊断,以及肿瘤的治疗领域等方面开拓了一片新天地.

5 参考文献

- 1 Taketa K. Alpha-fetoprotein: reevaluation in

- hepatology. *Hepatology* 1990; 12: 1420-1432
- 2 Gillespie JR, Uversky VN. Structure and function of alpha-fetoprotein: a biophysical overview. *Biochim Biophys Acta* 2000; 1480: 41-56
 - 3 Dudich E, Semenikova L, Gorbatoeva E, Dudich I, Khromykh L, Tatulov E, Grechko G, Sukhikh G. Growth-regulative activity of human alpha-fetoprotein for different types of tumor and normal cells. *Tumour Biol* 1998; 19: 30-40
 - 4 Oertel M, Menthera A, Chen YQ, Shafritz DA. Properties of cryopreserved fetal liver stem/progenitor cells that exhibit long-term repopulation of the normal rat liver. *Stem Cells* 2006; 24: 2244-2251
 - 5 Schnater JM, Bruder E, Bertschin S, Woodtli T, de Theije C, Pietsch T, Aronson DC, von Schweinitz D, Lamers WH, Köhler ES. Subcutaneous and intrahepatic growth of human hepatoblastoma in immunodeficient mice. *J Hepatol* 2006; 45: 377-386
 - 6 Mizejewski GJ. Biological roles of alpha-fetoprotein during pregnancy and perinatal development. *Exp Biol Med* (Maywood) 2004; 229: 439-463
 - 7 Dudich E, Semenikova L, Dudich I, Denesyuk A, Tatulov E, Korpela T. Alpha-fetoprotein antagonizes X-linked inhibitor of apoptosis protein anticaspase activity and disrupts XIAP-caspase interaction. *FEBS J* 2006; 273: 3837-3849
 - 8 Li MS, Li PF, Yang FY, He SP, Du GG, Li G. The intracellular mechanism of alpha-fetoprotein promoting the proliferation of NIH 3T3 cells. *Cell Res* 2002; 12: 151-156
 - 9 Ritter M, Ali MY, Grimm CF, Weth R, Mohr L, Bocher WO, Endrulat K, Wedemeyer H, Blum HE, Geissler M. Immunoregulation of dendritic and T cells by alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2004; 41: 999-1007
 - 10 Li MS, Ma QL, Chen Q, Liu XH, Li PF, Du GG, Li G. Alpha-fetoprotein triggers hepatoma cells escaping from immune surveillance through altering the expression of Fas/FasL and tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand and its receptor of lymphocytes and liver cancer cells. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2564-2569
 - 11 Leerapun A, Suravarapu SV, Bida JP, Clark RJ, Sanders EL, Mettler TA, Stadheim LM, Aderca I, Moser CD, Nagorney DM, LaRusso NF, de Groen PC, Menon KV, Lazaridis KN, Gores GJ, Charlton MR, Roberts RO, Therneau TM, Katzmann JA, Roberts LR. The utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: evaluation in a United States referral population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 394-402; quiz 267
 - 12 Montaser LM, Abbas OM, Saltah AM, Waked IA. Circulating AFP mRNA as a Possible Indicator of Hematogenous Spread of HCC Cells: A Possible Association with HBV Infection. *J Egypt Natl Canc Inst* 2007; 19: 48-60
 - 13 石明, 张颖, 钟崇, 林小军, 张昌卿, 李锦清. 肝癌患者围手术期外周血甲胎蛋白mRNA表达与术后复发的关系. *癌症* 2008; 27: 83-87
 - 14 Kamiyama T, Takahashi M, Nakagawa T, Nakanishi K, Kamachi H, Suzuki T, Shimamura T, Taniguchi M, Ozaki M, Matsushita M, Furukawa H, Todo S. AFP mRNA detected in bone marrow by real-time quantitative RT-PCR analysis predicts survival and recurrence after curative hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 244: 451-463
 - 15 宋玉环, 王运山, 胡安拉. AFP阳性胃癌的研究进展. *中华肿瘤预防杂志* 2006; 13: 552-555
 - 16 何小梅, 李德钧, 单小庆, 陈毅男, 朱尤其, 陈大坤. AFP值在内胚窦瘤临床的标记意义. *华西医学* 1997; 12: 520-522
 - 17 Mizejewski GJ. Levels of alpha-fetoprotein during pregnancy and early infancy in normal and disease states. *Obstet Gynecol Surv* 2003; 58: 804-826
 - 18 Dashe JS, Twickler DM, Santos-Ramos R, McIntire DD, Ramus RM. Alpha-fetoprotein detection of neural tube defects and the impact of standard ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1623-1628
 - 19 Rozenberg P, Bussièeres L, Chevret S, Bernard JP, Malagrida L, Cuckle H, Chabry C, Durand-Zaleski I, Bidat L, Lacroix I, Moulis M, Roger M, Jacquemot MC, Bault JP, Boukobza P, Boccarda P, Vialard F, Giudicelli Y, Ville Y. Screening for Down syndrome using first-trimester combined screening followed by second-trimester ultrasound examination in an unselected population. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 1379-1387
 - 20 Odibo AO, Sehdev HM, Stamilio DM, Macones GA. Evaluating the thresholds of abnormal second trimester multiple marker screening tests associated with intra-uterine growth restriction. *Am J Perinatol* 2006; 23: 363-367
 - 21 Wald NJ, Morris JK, Iqbal J, Wu T, George LM. Screening in early pregnancy for pre-eclampsia using Down syndrome quadruple test markers. *Prenat Diagn* 2006; 26: 559-564
 - 22 Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 97-101
 - 23 Rausch DN, Lambert-Messerlian GM, Canick JA. Participation in maternal serum screening for Down syndrome, neural tube defects, and trisomy 18 following screen-positive results in a previous pregnancy. *West J Med* 2000; 173: 180-183
 - 24 Kiran TS, Bethel J, Bhal PS. Correlation of abnormal second trimester maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) levels and adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 253-256
 - 25 Butterfield LH. Recent advances in immunotherapy for hepatocellular cancer. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 83-90
 - 26 Amemiya H, Kono K, Takahashi A, Kamei S, Sugai H, Ichihara F, Fujii H, Matsumoto Y. c-Met expression in a gastric cancer cell line producing alpha-fetoprotein. *Surg Today* 2004; 34: 115-122
 - 27 Koide N, Nishio A, Igarashi J, Kajikawa S, Adachi W, Amano J. Alpha-fetoprotein-producing gastric cancer: histochemical analysis of cell proliferation, apoptosis, and angiogenesis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1658-1663
 - 28 Yang SS, Cheng KS, Lai YC, Wu CH, Chen TK, Lee CL, Chen DS. Decreasing serum alpha-fetoprotein levels in predicting poor prognosis of acute hepatic failure in patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol* 2002; 37: 626-632
 - 29 谷强业, 闫庆福, 丁街林, 张光海. 慢性重型肝炎血清甲胎蛋白检测意义. *临床肝胆病杂志* 2007; 23: 131-132
 - 30 李孟森, 李平风, 李刚. 甲胎蛋白对细胞增殖的调节作用. *国外医学·肿瘤学分册* 2000; 27: 286-288
 - 31 Shi YJ, Gong JP, Liu CA, Li XH, Mei Y, Mi C, Huo YY. Construction of a targeting adenoviral vector carrying AFP promoter for expressing EGFP gene

■应用要点

对于血清AFP值为100-200 μg/L的患者, 可应用AFP-L3来区分良性及恶性肝病. AFP有很多重要的生理功能, 如: 运输功能、作为生长调节因子的双向调节功能等, 除肿瘤的诊断治疗等方面, 期待其能在许多领域得到应用.

■同行评价

本文比较全面地综述了AFP在各方面的表达和作用,文笔比较流畅,概括准确,用词简练,论述全面,比较完整地阐述了AFP及其异质体的近年应用进展。

- in AFP-producing hepatocarcinoma cell. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 186-189
- 32 Butterfield LH. Immunotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S232-S241
- 33 Severin SE, Posypanova GA, Katukov VU, Shmyrev II, Luzhkov YuM, Gerasimova GK, Zhukova OS, Vorozhtsov GN, Kaliya OL, Lukyanets EA, Severin ES. Antitumor activity of conjugates of the oncofetal protein alpha-fetoprotein and phthalocyanines in vitro. *Biochem Mol Biol Int* 1997; 43: 873-881
- 34 Richardson BE, Hulka BS, Peck JL, Hughes CL, van den Berg BJ, Christianson RE, Calvin JA. Levels of maternal serum alpha-fetoprotein (AFP) in pregnant women and subsequent breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 719-727
- 35 Melbye M, Wohlfahrt J, Lei U, Nørgaard-Pedersen B, Mouridsen HT, Lambe M, Michels KB. alpha-fetoprotein levels in maternal serum during pregnancy and maternal breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1001-1005
- 36 Bennett JA, Zhu S, Pagano-Mirarchi A, Kellom TA, Jacobson HI. Alpha-fetoprotein derived from a human hepatoma prevents growth of estrogen-dependent human breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2877-2884
- 37 Vakharia D, Mizejewski GJ. Human alpha-fetoprotein peptides bind estrogen receptor and estradiol, and suppress breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63: 41-52
- 38 Bennett JA, Mesfin FB, Andersen TT, Gierthy JF, Jacobson HI. A peptide derived from alpha-fetoprotein prevents the growth of estrogen-dependent human breast cancers sensitive and resistant to tamoxifen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 2211-2215
- 39 Butterfield LH, Koh A, Meng W, Vollmer CM, Ribas A, Dissette V, Lee E, Glaspy JA, McBride WH, Economou JS. Generation of human T-cell responses to an HLA-A2.1-restricted peptide epitope derived from alpha-fetoprotein. *Cancer Res* 1999; 59: 3134-3142
- 40 Bei R, Budillon A, Reale MG, Capuano G, Pomponi D, Budillon G, Frati L, Muraro R. Cryptic epitopes on alpha-fetoprotein induce spontaneous immune responses in hepatocellular carcinoma, liver cirrhosis, and chronic hepatitis patients. *Cancer Res* 1999; 59: 5471-5474
- 41 Butterfield LH, Ribas A, Meng WS, Dissette VB, Amarnani S, Vu HT, Seja E, Todd K, Glaspy JA, McBride WH, Economou JS. T-cell responses to HLA-A*0201 immunodominant peptides derived from alpha-fetoprotein in patients with hepatocellular cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5902-5908

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

□ □ □
• 消息 •

《中国期刊引证报告(扩刊版)》发布《世界华人消化杂志》 2008年影响因子0.729

本刊讯 《中国期刊引证报告(扩刊版)》是依托中国科学技术信息研究所国家工程技术数字图书馆“知识服务”系统,在“万方数据-数字化期刊群”基础上,结合中国科技论文与引文数据库(CSTPCD),以我国正式出版的各项6108种中英文期刊为统计源期刊。对全部期刊的引文数据,严格按题名、作者、刊名、年、卷、期、页等进行分项切分后,进行规范化处理和有效链接,经统计分析,编制而成。2008年《世界华人消化杂志》总被引频次3683次,影响因子0.729,即年指标0.142,引用期刊数732,学科扩散指标0.533,被引半衰期4.303,H指数8。(编辑部主任:李军亮 2010-01-08)

www.wjgnet.com