



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.015  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.015  
Chinese Journal of General Surgery, 2018, 27(7):899-909.

· 文献综述 ·

## 微小 RNA 在肝细胞癌中的相关研究进展

房锋 综述 宋天强 审校

(天津医科大学肿瘤医院 肝胆肿瘤科, 天津 300060)

### 摘要

肝细胞癌是全球第五大常见恶性肿瘤, 并高居全球癌症死因的第 3 位, 现已成为严重威胁我国人民生命健康的重大恶性肿瘤之一。深入研究肝细胞癌发生发展过程中的分子机制, 筛选与其紧密相关的核心分子, 对于其预防、诊断和治疗具有十分重要的意义。微小 RNA (miRNA) 是一类非编码调控 RNA, miRNA 可调控人类 1/3 的基因表达, 并参与了生命过程中的一系列重要进程, 其在肿瘤发生发展中具有重要作用。笔者就 miRNA 在肝细胞癌中的表达、调控机制、生物学功能及临床应用前景等方面的研究进展行综述。

### 关键词

癌, 肝细胞; 微 RNAs; 综述文献  
中图分类号: R735.7

## Research progress associated with microRNAs in hepatocellular carcinoma

FANG Feng, SONG Tianqiang

(Department of Hepatobiliary Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute & Hospital, Tianjin 300060, China)

### Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common malignant tumor and the third of cancer related death worldwide, which has become one of the most common serious threats to people's lives and health in China. Understanding the molecular mechanism for the occurrence and development of HCC is very important for its prevention, diagnosis and treatment. MicroRNAs (miRNAs) comprise a family of non-coding regulatory RNAs, and can regulate the expressions of 1/3 human genes. miRNAs participate in a series of important process, and play important roles in the pathogenesis of cancer. Here, the authors review the research progress about the expression, biological function and clinical applications of miRNAs in HCC.

### Key words

Carcinoma, Hepatocellular; MicroRNAs; Review  
CLC number: R735.7

肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81201644; 81572858)。

收稿日期: 2018-04-27; 修订日期: 2018-06-13。

作者简介: 房锋, 天津医科大学肿瘤医院主治医师, 主要从事肝胆肿瘤临床诊治及发生发展机制方面的研究。

通信作者: 房锋, Email: xyfangfeng@hotmail.com

是全球第五大常见恶性肿瘤, 并高居全球癌症死因的第 3 位<sup>[1]</sup>。最新的数据显示, 全球每年 HCC 新发病例数超过 620 000, 而每年 HCC 死亡病例数达 598 000, 死亡病例数与新发病例数之比接近 1:1, 预后十分恶劣, 而中国每年 HCC 死亡病例数占全球总数的 55%, HCC 已成为严重威胁我国人民生命健康的重大恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>。

截至目前, 手术切除仍是治疗 HCC 效果最为

确切的首选方法。此外,介入、免疫治疗以及基因治疗在近年来亦取得显著进步,有效地提高了HCC尤其是中晚期HCC的生存率<sup>[3]</sup>。尽管如此,HCC的总体疗效仍难令人满意,其5年生存率长期徘徊于30%~40%,甚至更低<sup>[4]</sup>。究其原因在于对晚期HCC和复发转移性HCC缺乏有效的治疗手段<sup>[4]</sup>。因此,深入研究HCC发生发展过程中的分子机制,筛选与其紧密相关的核心分子,对于HCC的预防、诊断和治疗具有十分重要的意义。

## 1 非编码RNA (non-coding RNAs, ncRNAs)

随着2001年人类基因组测序的完成,科学家们惊奇地发现人类基因组中能编码蛋白的基因有2~2.5万个,仅占整个基因组2%,其中98%的序列为非编码序列,仅转录成RNA而不继续翻译成蛋白质<sup>[5]</sup>。几年来,随着高通量转录组学研究的进展,大量ncRNAs被发现。按照ncRNAs片段的长度,可将它们大致分为两大类,即小于200个核苷酸的短ncRNA (small ncRNA, sncRNA)和超过200个核苷酸的长ncRNA (long ncRNA, lncRNA)。

### 1.1 sncRNA

sncRNA主要包括微小RNA (microRNA, miRNA)、小核仁RNA (small nucleolar RNA, snoRNA)和Piwi蛋白相互作用RNA (PIWI-interacting RNA, piRNA)。

SnoRNA主要参与核糖体RNA (ribosomal RNA, rRNA)、转运RNA (transfer RNA, tRNA)及小核RNA (Small nuclear RNA, snRNA)的化学修饰。snoRNA包含两大家族:C/D box snoRNA和H/ACA box snoRNA,可分别参与RNA的甲基化和假尿嘧啶化修饰<sup>[5]</sup>。研究发现SnoRNA-SNORD126在HCC中呈显著性高表达,SNORD126过表达可增加AKT、GSK-3 $\beta$ 和p70S6K的磷酸化水平,上调FGFR2表达进而激活PI3K-AKT信号通路促进HCC生长<sup>[6]</sup>。

piRNA是一类长度为26~31 nt单链的小RNA,5'端具有强烈的尿嘧啶倾向性,piRNA主要存在于哺乳动物的生殖细胞和干细胞中,通过与Piwi亚家族蛋白结合形成piRNA复合物来调控基因沉默途径<sup>[7]</sup>。Rizzo等<sup>[8]</sup>利用小RNA测序技术发现125个与HCC微血管侵犯密切相关的piRNA。研究<sup>[9]</sup>发现,piR-Hep1可通过激活Akt磷酸化促进HCC细胞生长

和侵袭转移。

### 1.2 lncRNA

lncRNA包括基因间长非编码RNA (intergenic lncRNA)、反义长非编码RNA (antisense lncRNA)及环状RNA (circular RNA, circRNA)等,lncRNA在表观遗传调控、细胞周期和分化调控、及肿瘤发生发展等众多生命活动中发挥重要作用,成为遗传学研究热点<sup>[5]</sup>。

HULC为基因间lncRNA,在HCC中呈显著性高表达,其表达水平与HCC的TNM分期、复发和生存相关;HULC可通过miR-200a-3p/ZEB1信号通路调控EMT (epithelial-mesenchymal transition)促进HCC侵袭转移<sup>[10]</sup>。ZEB1-AS1为反义lncRNA,ZEB1-AS1启动子低甲基化致其在HCC组织中呈高表达,ZEB1-AS1可上调ZEB1表达,诱导EMT进而促进HCC侵袭转移<sup>[11]</sup>。

circRNA是一类不具有5'末端帽子和3'末端poly (A)尾巴,以其共价键形成环形结构的非编码RNA分子,circRNA分子呈封闭环状结构,不易被核酸外切酶RNaseR降解,比线性RNA更稳定。circRNA分子含miRNA应答元件,可充当竞争性内源RNA (competing endogenous RNA, ceRNA),与miRNA结合解除miRNA对其靶基因的抑制作用,上调靶基因的表达水平<sup>[12]</sup>。环状RNA Cdr1as在HCC组织中表达上调,Cdr1as可通过靶向miR-7促进HCC细胞生长和转移<sup>[13]</sup>。

## 2 miRNA

miRNA是一类5'端带磷酸基团、3'端带羟基的,长度约20~24个核苷酸的非编码调控RNA家族<sup>[14]</sup>。成熟的miRNA由一段具有发夹环结构,长度为70~80个核苷酸的单链RNA前体 (pre-miRNA)剪切后形成。miRNA与其靶基因mRNA (messenger RNA, mRNA)分子的3'端非编码区域 (3'-untranslated region, 3'-UTR)互补匹配,两者之间完全或近乎完全的互补匹配可诱导靶基因mRNA的降解,而部分互补则可通过阻断核糖体接近mRNA抑制mRNA的翻译。

自1993年Lee等<sup>[15]</sup>发现并报道第1个miRNA—Lin-4以来,miRNA研究已成为生命科学研究领域的一大热点。研究发现,miRNA可调控人类基因组中约1/3的基因表达,并参与了生命过程中的一系列重要进程,包括早期发育以及细胞增殖、分

化、免疫调控、凋亡、代谢等<sup>[16]</sup>。目前业已发现1 881种miRNA前体和2 588种成熟miRNA(miRbase version 21.0, <http://www.mirbase.org>)。miRNAs在肿瘤发生发展中具有重要作用,不同类型的肿瘤有其特异的miRNAs表达谱,其生物学功能可呈现出癌基因(oncogenes)或者是抑癌基因(tumor suppressor genes)的作用。近年来,关于miRNA的新发现和新观点层出不穷,miRNAs与肿瘤的关系已成为当前众多科学家关注的热点之一。

### 3 miRNA 和 HCC

miRNA在HCC发生发展中具有至关重要的作用。HCC的发生发展涉及到众多信号通路的异常激活或失活,如p53, RAS/MAPK, PI3K/Akt/

mTOR, Wnt/ $\beta$ -catenin $\beta$ , MET, Myc, 转化生长因子 $\beta$ 等。作为负性调控因子,miRNA可调节上述信号通路的活性,参与HCC发生发展调控<sup>[16-17]</sup>。

#### 3.1 miRNA 在 HCC 中的异常表达

miRNA在HCC中常呈异常表达<sup>[16]</sup>(表1)。大量研究证实,miR-17-92、miR-21、miR-221、miR-222、miR-224等在HCC中呈高表达,而let-7、miR-200、miR-29、miR-122、miR-123、miR-199a、miR-199b等在HCC中常表达下调<sup>[18]</sup>。2006年Murakami等<sup>[19]</sup>首次报道HCC中miRNA的异常表达谱,其运用芯片技术对24例HCC组织及对应的癌周正常组织、9例慢性肝炎组织中的miRNA表达谱进行分析,结果发现miR-18和miR-224在HCC组织中呈高表达,miR-195、miR-199a、miR-200a和miR-125a在HCC中呈低表达,利用miRNA表达谱诊断HCC的准确性高达97.8%(45/46)。

表1 HCC中部分差异表达miRNA

Table 1 Some differentially expressed miRNAs in HCC

miRNA	表达	靶基因	相关功能	参考文献(PMID)
miR-1	下调	ET-1、ets1	侵袭转移、增殖	18593903; 22963810
miR-7	下调	PIK3CD、mTOR、p70S6K、CCNE1	侵袭转移、细胞周期	22234835; 24370822
miR-15a/16-1	上调	Bcl-2、cyclin D1、AKT3	增殖、凋亡	24089558
miR-(17-92)	上调	c-Myc、E2F	细胞周期、凋亡	17135249; 19066217
miR-21	上调	PTEN、PHOB、MAP2K3、PDCD4、HEPN1、hSulf-1	侵袭转移	17681183; 24112539; 23708209; 25428915
miR-26a	下调	CDK6、cyclin D1、PIK3C2 $\alpha$ 、c-MET	细胞周期、侵袭转移、血管生成	24194905; 24259426; 23389848
miR-29	下调	Bcl-2、Bcl-w、Ras、MMP-2	凋亡、血管生成、侵袭转移	19247375; 21793034
miR-34a	下调	cyclin D1、CDK4、CDK2、c-Met、CCL22	细胞周期、增殖、凋亡、侵袭转移	20186752; 19006648; 22975373
miR-(106b-25)	上调	Bim、E2F1	凋亡、增殖	24876719; 19486339
miR-101	下调	ZEB1、Rab5a、DNMT3A、SOX9、FOS、EZH2、NLK、STMN1、ATG4D、Mcl-1	EMT、增殖	19155302; 19133651; 24189458; 23483142
miR-122	下调	Cyclin G1、Bcl-w、DLX4、Rho、N-Myc、ADAM17	凋亡、血管生成、侵袭转移	19617899; 17616664; 19296470; 18692484
miR-124	下调	ROCK2、EZH2、PIK3CA、STAT3	EMT	21672940; 24211205
miR-125b	下调	Bcl-2、Bcl-w、LIN28B2、PIGF、Mcl-1、IL6R、SUV39H1、eIF5A2	凋亡、侵袭转移	20827722; 22991213
miR-126	下调	VEGF、VCAM-1、LRP6、PIK3R2	血管生成、侵袭转移	25240815
miR-138	下调	cyclin D3	细胞周期	25439221
miR-139	下调	TCF-4、FOS、ROCK2	增殖、侵袭转移	20951699; 24190507
miR-143	上调	FNDC3B	侵袭转移	19472311
miR-145	下调	IRS1	增殖	24690171
miR-146a	下调	HAb18G	侵袭转移	25608619
miR-148a	上调	PTEN、smad2、Met、wnt1	侵袭转移	24806207; 24013226; 23861222
miR-155	上调	RhoA、TLR、APC、AT1R、AHIP1、C/EBP $\beta$ 、SOX6	侵袭转移、增殖	19711427; 22610915; 18794355
miR-181b	上调	TIMP3	增殖	20023698
miR-182	上调	IGF-1R、MTSS1、TP53INP1、CEBPA、RASA1	增殖、侵袭转移、血管生成	24447717; 26126858

表 1 HCC 中部分差异表达 miRNA (续)

Table 1 Some differentially expressed miRNAs in HCC (continued)

miRNA	表达	靶基因	相关功能	参考文献 (PMID)
miR-182	上调	IGF-1R、MTSS1、TP53INP1、CEBPA、RASA1	增殖、侵袭转移、血管生成	24447717; 26126858
miR-195	下调	CDK6、cyclin D1、CBX4、Wnt3a、VEGF、VAV2、CDC42	细胞周期、凋亡、侵袭转移、血管生成	19441017; 23468064; 25607636
miR-198	下调	c-Met	侵袭转移	21658389
miR-199a	下调	mTOR、PAK4、H1F1A、E2F3、DDR1	增殖、凋亡	16331254; 20501828
miR-200	下调	ZEB1、ZEB2、HNF-3 $\beta$ 、Rho/ROCK、ASB4	EMT、侵袭转移	22868917; 24895326
miR-203	下调	survivin	增殖	22886454
miR-210	上调	VMP1	侵袭转移	22144109
miR-214	下调	HDFGF	血管生成	22613005
miR-216a	上调	PTEN、SMAD7	侵袭转移	22898879; 23471579
miR-218	下调	E2F2、RET、HoxA10	凋亡、细胞增殖	25374061; 25120782
miR-221	上调	Bmf、HDAC6、CDKN1B/p27、CDKN1C/p57、PTEN、DDIT4、Arnt、Er $\alpha$	凋亡、增殖、血管生成	22821679; 19671867; 25483016; 25817558
miR-222	上调	AKT、PTEN、p27、p57、PPP2R2A	侵袭转移、血管生成	24955159; 20103675
miR-224	上调	Bcl-2、Bcl-w、RKIP、CDC42、CDH1、PAK2、MAPK1、API-5、Smad4	凋亡	22989374; 18319255
miR-373	上调	PPP6C	增殖	21481188
miR-449	下调	c-Met、SIRT1	侵袭转移	22641068; 25119660
miR-519d	上调	CDKN1A/p21、PTEN、AKT3、TIMP2、MKi67	增殖、侵袭转移	22262409
miR-520b	下调	MEKK2、cyclin D1	细胞周期、增殖	22319632
miR-520e	下调	NIK	增殖	22105365
miR-550a	上调	CREB4	侵袭转移	23145039
let-7	下调	Bcl-xL、Stat3、c-myc、COL1A2、Mcl-1	凋亡、侵袭转移	20347499; 20447714; 20309945

HCC 患者血清 miRNA 亦存在差异表达。最近 Ghosh 等<sup>[20]</sup>利用芯片分析 HBV/HCV 相关 HCC 的 miRNA 表达谱, 筛选获得 40 个组织中差异表达的 miRNAs, 其中仅 miR-126 和 miR-142-3p 在 HBV 相关 HCC 患者血清中表达上调, 其诊断 HCC 的效能并不优于 AFP, 但两者联合可将 HCC 的诊断效能提高至 92%。miR-122 系肝脏特异性 miRNA, 其在 HCC 组织中呈低表达, 但在 HCC 患者血清中, miR-122 表达上调, 可能系 HCC 细胞持续分泌 miR-122 至外周循环中所致<sup>[21-22]</sup>。

### 3.2 HCC 中 miRNA 异常表达的调控机制

miRNA 经常定位于肿瘤相关的染色体区域或染色体脆性位点。HCC 发生发展过程中, 转录因子水平改变或基因组不稳定如突变、异位、拷贝数目改变、缺失、DNA 甲基化、组蛋白乙酰化/去乙酰化等均可影响 HCC 中 miRNA 的表达, 此外, lncRNA 在 miRNA 调控中亦具有重要作用。理解 miRNA 失调背后的机制并不是开发生物标记物

的必要条件, 但阐明 miRNA 异常表达的调控机制将有助于理解 HCC 的发病机制和探索潜在的治疗靶点。转录水平调控: 转录因子可通过激活 pri-miRNA 的转录调控 miRNA 的表达。miR-151 定位于染色体 8q24.3, 在 HCC 中呈异常扩增, 且其表达水平与 HCC 的肝内转移密切相关<sup>[23]</sup>。Zeng 等<sup>[24]</sup>证实, miR-122 启动子区域含 C/EBP $\alpha$  结合位点, 敲除 C/EBP $\alpha$  可显著降低 miR-122 的启动子活性, 进而降低内源性 miR-122 的表达。表观遗传学调控: 甲基化等表观遗传学在调控 miRNA 表达方面具有重要作用。众多 miRNA 的启动子区域存在 CpG 岛, 而 CpG 岛的高甲基化可导致 miRNA 转录抑制。HCC 组织中 miR-34b 甲基化率为 79.1%, 显著高于癌旁肝组织, 从而导致 miR-34b 在 HCC 中显著性低表达<sup>[25]</sup>。Long 等<sup>[26]</sup>研究发现 CpG 岛高甲基化可抑制 HCC 细胞中 miR-148a 的表达。miR-191 在 HCC 组织中的表达显著高于癌旁肝组织, 甲基化特异性 PCR 发现低甲基化与 miR-191 高表达显著相

关<sup>[27]</sup>。组蛋白去乙酰化酶(Histone deacetylase, HDAC)可通过染色质重塑下调特定基因的表达。HDAC在HCC中常表达上调,抑制HDAC表达可上调miR-449的表达水平<sup>[28]</sup>。lncRNA和miRNA:lncRNA在众多细胞生命活动调控中发挥重要作用。研究发现,lncRNA可作为ceRNA调控miRNA的表达及其生物学功能<sup>[29]</sup>。Tran等<sup>[30]</sup>研究发现,Linc00176在HCC组织中呈显著性高表达,其可通过调控miR-9和miR-185表达促进HCC细胞增殖。FABP5P3在HCC组织中呈高表达,FABP5P3敲除可抑制HCC细胞的增殖和侵袭转移,FABP5P3可与miR-589-5p结合降低其细胞内表达丰度,上调miR-589-5p靶基因ZMYND19的表达,从而促进HCC发生发展<sup>[31]</sup>。Li等<sup>[32]</sup>发现,MALAT1可抑制miR-146b-5p的表达,调控TRAF6诱导的Akt磷酸化,进而促进HCC生长和侵袭转移。LncRNA亦可在转录水平调控miRNA表达。如PCAT-14在HCC在组织中呈显著高表达,其可诱导启动子甲基化抑制miR-372的表达,进而促进HCC细胞增殖和侵袭转移<sup>[33]</sup>。

### 3.3 miRNA在HCC中的生物学功能

miRNA在HCC中可具有癌基因或抑癌基因的作用,近年来,大量的研究证实miRNA参与了HCC发生发展中的众多生物进程,包括细胞增殖、凋亡、血管生成、侵袭转移及耐药性等。

**3.3.1 miRNA调控HCC细胞增殖** 研究发现众多miRNA可通过调控细胞周期或细胞生长控制HCC细胞的增殖,如miR-122、miR-99a、miR-221、miR-138、miR-193b、miR-26a等。Zhou等<sup>[34]</sup>研究发现,miR-363在HCC组织中呈显著低表达,具有抑癌基因活性;miR-363可通过靶向S1PR1抑制ERK和STAT3信号通路及其下游相关基因PDGF-A、PDGF-B、MCL-1和Bcl-xL表达,从而抑制HCC细胞生长。miR-147b在HCC中呈高表达,体内和体外实验证实miR-147b可通过靶向UBE2N促进HCC细胞生长<sup>[35]</sup>。HBV感染系HCC的主要致病因素,研究发现HBx蛋白可通过增强miR-331-3p启动子活性促进其表达,miR-331-3p表达上调可通过靶向抑制ING5促进HCC细胞增殖<sup>[36]</sup>。此外,HbeAg可促进miR-106b的表达,miR-106b可通过抑制靶基因Rb促进HCC细胞从G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期到S期,从而促进HCC细胞增殖<sup>[37]</sup>。

**3.3.2 miRNA调控HCC细胞凋亡** 凋亡抑制是HCC的一个重要的生物学特征。miRNA参与了HCC细胞凋亡的调控。Yang等<sup>[38]</sup>研究发现,miR-15b-5p在HCC组织中呈显著低表达,miR-15b-5p可通过靶向Rab1A抑制HCC细胞凋亡。Tan等<sup>[39]</sup>发现miR-1180可通过靶向TNIP2激活NF- $\kappa$ B信号通路抑制HCC细胞的凋亡。miR-365在HCC细胞系中呈低表达,过表达miR-365可通过靶向Bcl-2诱导SMC7721细胞凋亡,从而抑制HCC细胞活性<sup>[40]</sup>。

**3.3.3 miRNA调控HCC血管生成** 血管生成在HCC发生发展中具有重要作用。Wang等<sup>[41]</sup>研究发现miR-195与HCC的血管生成密切相关,miR-195可抑制内皮细胞的成管,体内试验亦证实miR-195可降低裸鼠肿瘤的微血管密度,深入研究证实miR-195可靶向VEGF调控HCC的血管生成。Yang等<sup>[42]</sup>研究发现miR-26a与HCC组织的微血管密度呈负相关,体外和体内研究证实miR-26a可直接靶向肝细胞生长因子HGF抑制HCC细胞中血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)的表达,进而抑制内皮细胞的VEGFR2信号传导通路从而抑制血管生成。此外,miR-26a亦可通过PIK3C2 $\alpha$ /Akt/HIF-1 $\alpha$ 信号通路调控VEGF-A的表达,进而调控HCC血管生成<sup>[43]</sup>。miR-182在HCC组织中呈高表达,实验研究证实缺氧可上调miR-182表达,进而通过其靶基因RASA1促进HCC血管生成<sup>[44]</sup>。Yang等<sup>[45]</sup>发现miR-1301在HCC组织及细胞中显著性低表达,miR-1301低表达与HCC血管侵犯显著相关,miR-1301可通过靶向BCL9抑制 $\beta$ -catenin和VEGF表达抑制HCC血管生成。

**3.3.4 miRNA调控HCC细胞侵袭转移** 肿瘤的侵袭转移是一个多步骤、多因素参与的复杂过程。大量的研究报道证实miRNA通过对相关基因的表达调控在HCC侵袭转移调控中具有重要作用。Budhu等<sup>[46]</sup>利用miRNA芯片技术检测了482例HCC组织和241例非癌肝组织样本中的miRNA的表达谱,通过比较HCC组织中侵袭性样本和非侵袭性样本的miRNAs表达谱差异,筛选出20种HCC侵袭转移相关的miRNAs,包括miR-338、miR-219-1、miR-207、miR-185、miR-30c-1、miR-122、miR-34a、miR-19a、miR-148a、miR-

124a-2、miR-922、miR-148b、miR-122a、miR-125b-2、miR-194、miR-30a、miR-126、let-7g、miR-15a和miR-30e；基于上述结果，作者建立了miRNA指纹图谱，该图谱可准确鉴别HCC的静脉侵犯并能预测HCC的早期复发转移。

近年来，研究人员对miRNA在HCC侵袭转移中的作用及其作用机制进行了深入系统的研究。Wong等<sup>[47]</sup>研究发现HCC组织中miR-139的低表达与HCC的血管侵犯、微卫星结节显著相关，miR-139过表达可通过靶向Rho-kinase 2抑制HCC细胞的侵袭运动和远处转移能力。Cui等<sup>[48]</sup>发现miR-337可通过靶向HMGA2抑制PI3K/AKT和Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路，抑制HCC侵袭转移。

基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）家族在肿瘤侵袭转移中具有重要作用，miR-29b可通过靶向MMP2调控HCC的侵袭转移能力<sup>[49]</sup>。HCC合并门静脉瘤栓的患者其术后的复发转移率较高，Liu等<sup>[50]</sup>采用芯片技术检测了HCC门静脉瘤栓和癌组织中的miRNAs表达，发现miR-135a在瘤栓中呈显著性高表达，miR-135a可通过靶向MTSS1促进HCC的侵袭转移并增加门静脉瘤栓的发生率。GTPase蛋白在调节细胞骨架方面具有重要作用，miR-200b/200c/429可靶向RhoA和ROCK2介导细胞骨架重组和细胞间质黏附，从而调控HCC细胞的迁徙转移<sup>[51]</sup>。

上皮细胞-间充质转化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）是指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，在癌症转移中发挥了重要作用。通过EMT，上皮细胞失去了细胞极性，失去与基底膜的连接等上皮表型，获得了较高的迁移侵袭和降解细胞外基质的能力。EMT是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程。Jiang等<sup>[52]</sup>发现miR-874在HCC组织及细胞中表达下调，miR-874可通过靶向SOX12抑制EMT从而降低HCC细胞的侵袭转移能力。Guo等<sup>[53]</sup>发现miR-429可通过靶向CRKL介导的Raf/MEK/ERK-EMT信号通路，抑制HCC的侵袭转移。Hu等<sup>[54]</sup>发现miR-488在HCC中呈低表达，其表达水平与HCC血管侵犯显著相关，miR-488可通过靶向ADAM9介导的EMT促进HCC侵袭转移。Li等<sup>[55]</sup>发现miR-1271通过靶向PTP4A1/c-*Src*信号通路抑制EMT，进而抑

制HCC的侵袭转移。

**3.3.5 miRNA调控HCC耐药性** 化疗在HCC治疗中的作用及其微弱，究其原因在于HCC对化疗药物不敏感。miRNA在调控HCC耐药性方面亦具有重要作用。HCC的多重耐药性（multi-drug resistance, MDR）通常与P-glycoprotein（P-gp/ABCB1）蛋白的高表达有关。研究<sup>[56]</sup>发现miR-491-3p可通过靶向Sp3调控ABCB1表达，增加HCC细胞对化疗的敏感性。Wang等<sup>[57]</sup>发现miR-183可促进MRP2、P-gp、p-STAT3和HIF-1 $\alpha$ 表达，增加BEL-7402细胞对5-FU的耐受性。Shao等<sup>[58]</sup>发现miR-205-5p在HCC细胞中呈低表达，而在多重耐药性细胞中呈高表达，miR-205-5p可通过靶向PTEN/JNK/ANXA3信号通路降低HCC细胞对5-Fu的敏感性。肝脏特异性miR-122亦在调控HCC的MDR方面具有重要作用，Yahya等<sup>[59]</sup>发现miR-122可调控MDR相关基因（ABCB1、ABCC1、ABCG2和ABCF2）表达，过表达miR-122可增加HCC细胞HepG2对表柔比星的化疗敏感性。

索拉非尼可有效延长晚期HCC患者的生存期，系晚期HCC患者的首选用药，但其临床有效率较低。Yang等<sup>[60]</sup>研究发现miR-34a在HCC组织中呈显著性低表达，体外研究证实miR-34a可靶向Bcl-2降低索拉非尼诱导的HCC细胞凋亡。Liu等<sup>[61]</sup>研究发现miR-222可通过调控PI3K和AKT降低HCC细胞对索拉非尼的敏感性。Pollutri等<sup>[62]</sup>发现miR-494在具有干细胞样特点的HCC中呈高表达，miR-494过表达可通过mTOR信号通路降低HCC细胞对索拉非尼的敏感性。

### 3.4 miRNAs在HCC中的临床应用前景

**3.4.1 miRNAs用于HCC诊断** miRNA表达谱可反映肿瘤的来源、分期以及其它临床病例特征，miRNAs可被用作肿瘤诊断的工具。Qu等<sup>[63]</sup>通过检测105例HCC患者、107例慢性肝病患者及71例正常人群中血清miRNA的表达，发现miR-16诊断HCC的敏感性优于AFP、DCP和AFP-L3%，且miR-16、AFP、AFP-L3%和DCP联合检测诊断HCC的敏感性和特异性分别为92.4%和78.5%，尤为重要对于常规检测指标均为阴性且肿瘤直径<3 cm的患者，miR-16的阳性预测率高达69.2%，显示出miRNA在HCC诊断

方面的巨大价值。Liu等<sup>[64]</sup>研究发现 miR-15b 和 miR-130b 联合检测对于诊断 HCC 的敏感性和特异性分别为 98.2% 和 91.5%，且对于 AFP<20 ng/mL 的 HCC 患者，其联合检测的敏感性为 96.7%。Lin 等<sup>[65]</sup>研究证实，血清 miR-224 可用于诊断早期 HCC，其诊断的灵敏性和特异性分别为 86.5% 和 76.7%，均显著优于 AFP。最近，Fornari 等<sup>[66]</sup>研究发现，血清 miR-939、miR-595 和 miR-519d 可用于区分肝硬化和 HCC 患者，其用于诊断 HCC 的效能分别为 0.84、0.92 和 0.82，均明显优于 AFP (0.73)。

外泌体 (exosomes) 是一种直径约 40~100 nm，由脂质双层膜包裹的囊泡，外泌体胞内成分较为复杂，具有广泛存在或细胞特异的蛋白、miRNA、mRNA 和其他非编码 RNA 核酸分子<sup>[68]</sup>。外泌体 miRNA 在 HCC 诊断中具有重要价值。Wang 等<sup>[68]</sup>发现，外泌体 miR-122、miR-148a 和 miR-1246 在 HCC 患者中呈显著性高表达，其中 miR-148a 在区分 HCC 和肝硬化患者方面的诊断效能为 0.891，显著优于 AFP (0.712)；在区分 HCC 患者和正常人群方面，miR-122 的诊断效能高达 0.990；此外，miR-122、miR-148a 和 AFP 联合用于区分 HCC 和肝硬化患者的诊断效能高达 0.931。

近年来，miRNA 尤其是血清 miRNA 在诊断 HCC 方面显示出巨大的价值，且随着实时定量 RT-PCR 技术的发展，miRNA 检测的灵敏度日益提高，如今可以在 ng 级的总 RNA 中检测到 miRNA 表达，因而进一步深入研究并筛选出具备最佳诊断效能的 miRNA，将有助于提高 HCC 的早期诊断率，并进而提高 HCC 的整体治疗效果。

**3.4.2 miRNA 用于监测 HCC 预后** 近年来，高通量技术的应用使得大规模地研究基因表达谱与病原学、分期、复发倾向及预后相关的分子信号特征成为可能。miRNA 不仅能诊断 HCC，亦可用于预测 HCC 转移和复发、判断患者生存、指导术后辅助治疗。Sato 等<sup>[69]</sup>利用 miRNA 芯片检测了 73 例 HCC 组织中的 miRNA 表达谱，筛选出 13 个与 HCC 复发密切相关的 miRNAs，上述 miRNAs 联合检测可有效的预测 HCC 术后早期复发。Zhu 等<sup>[70]</sup>研究发现 miR-29a-5p 的表达水平与 HCC 术后早期复发密切相关，miR-29a-5p 用于预测 HCC 术后早期复发的敏感性和特异性分别为 74.2% 和

68.2%。Zhang 等<sup>[71]</sup>以 miR-145、miR-31 和 miR-92 为基础建立了 HCC 术后预测模型，其预测 HCC 术后淋巴结转移的敏感性和特异性分别为 69.6% 和 80.2%。

鉴于循环 miRNA 具有良好的稳定性、检测的无创性和可重复性等自身特性，使体液 miRNAs 检测在预后预测中的价值日益受到重视。Qu 等<sup>[72]</sup>发现 miR-665 在 HCC 患者血清中呈高表达，其表达水平与 HCC 肿瘤大小及局部侵袭转移显著相关，且 miR-665 高表达 HCC 患者的预后较差。miR-125b 在 HCC 患者血清外泌体中呈高表达，其表达和 HCC 患者至进展时间和总生存时间显著相关<sup>[73]</sup>。

**3.4.3 miRNA 用于 HCC 治疗** 鉴于 miRNA 通常在 HCC 中表达异常，并具有重要的癌基因或抑癌基因功能，对它们的表达量进行调节可能有助于逆转 HCC 的某些表型异常，达到治疗 HCC 的目的。对于某些低表达或不表达的 miRNA，可采用过表达的方法导入相应的外源性 miRNA，如化学合成 miRNA 类似物或病毒载体技术；另一方面，对于高表达的 miRNA，可采用多种方法下调或抑制其表达，常用的是反义寡核苷酸肽段，如 antagomirs 或 2-氧-甲基修饰的寡聚核苷酸链。miR-199 在 HCC 组织中常呈显著性低表达，Callegari 等<sup>[74]</sup>构建了 miR-199 的腺病毒表达载体，使其在 HCC 细胞中特异性表达，体内研究发现腺病毒注射可显著抑制小鼠体内种植瘤的生长，显示出良好的 HCC 治疗效果。Varshney 等<sup>[75]</sup>利用短肽纳米颗粒包裹 miR-199a-3p，可将细胞内 miR-199a-3p 的水平提高 500 倍，进而通过 mTOR 信号通路显著抑制 HCC 细胞生长，裸鼠荷瘤模型证实尾静脉注射 miR-199a-3p 纳米颗粒可有效抑制 HCC 生长，抑制效率超过 50%。

靶向 miRNA 治疗目前已成为肿瘤靶向治疗研究的热点之一，但其安全性和有效性目前尚缺乏大量证据。miR-122 在 HCV 感染中具有重要调控作用，上调 miR-122 的表达可有效抑制慢性丙肝患者体内的 HCV RNA 水平。van der Ree 等<sup>[76]</sup>探讨了靶向 miR-122 药物 (miravirsin, 又名 SPC3649) 治疗在慢性丙肝患者中的安全性和有效性，研究共入组 36 例患者，其中 27 例患者接受了 miravirsin 皮下注射 (3~7 mg/kg, 5 周)，结果证实该药物可有效抑制 HCV RNA 复制且未见明显不良反应。

miRNA-34a在众多恶性肿瘤中呈显著低表达, Beg等<sup>[77]</sup>开展临床I期研究探索脂质体miR-34类似物(MRX34)在实体瘤治疗中的安全性和最大耐受剂量, MRX34静脉注射, 每周两次, 持续3周; 研究共入组47例患者, 其中HCC14例, 其主要不良反应包括发热64%、乏力57%、后背疼痛57%、恶性49%、腹泻40%等, 研究发现MRX34治疗呈现出客观的抗肿瘤活性且不良反应在可耐受范围之内。

#### 4 结语及展望

近年来, miRNA在HCC发生发展中的相关研究已成为HCC研究领域的前沿热点, 并已取得了较大进展。越来越多的证据使得miRNA在HCC发生、侵袭和转移中的功能更进一步的阐明, 完善和丰富了HCC发生发展的分子生物学与遗传学机制, 为HCC的诊断、治疗提供了新的分子标志物和靶点。

尽管如此, 仍有许多问题需要科研工作者们进一步研究解决: (1) 已知miRNA在HCC发生发展中的作用及其作用机制研究。截至目前, 大量HCC内差异表达的miRNA被发现, 但其具体作用机制仍大部分未知。(2) miRNA自身表达和功能的调控机制研究。既往大多数研究仅关注miRNA调控mRNA的功能, 而miRNA自身的表达与功能又受哪些因素调控等方面的研究还很少涉及。(3) 靶向miRNA的治疗研究, 发展具有更长半衰期、更高效能的改良拟miRNA分子和反义分子, 开展基于miRNA的转基因和基因敲除体内实验为该类药物研发的安全性及有效性提供更多有价值的信息。这些问题的解决都将有助于推动miRNA在HCC等肿瘤临床诊断与治疗领域中的广泛应用。

尽管miRNA应用于HCC诊断、治疗等方面的尝试才刚刚开始, 但已显现出巨大的潜在应用价值, 有理由相信随着对miRNA作用及其作用机制的深入了解, 以miRNA为靶点的新药物将会不断出现, 基于miRNA的基因治疗策略将会掀开HCC治疗的新篇章。

#### 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. doi: 10.3322/caac.21262.

- [2] Llovet JM, Villanueva A, Lachenmayer A, et al. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12(7):408–424. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.103.
- [3] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4):835–53. doi: 10.1053/j.gastro.2015.12.041.
- [4] Kulik LM, Chokeychachaisakul A. Evaluation and management of hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Liver Dis*, 2015, 19(1):23–43. doi: 10.1016/j.cld.2014.09.002.
- [5] Wong CM, Tsang FH, Ng IO. Non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma: molecular functions and pathological implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(3):137–151. doi: 10.1038/nrgastro.2017.169.
- [6] Fang X, Yang D, Luo H, et al. SNORD126 promotes HCC and CRC cell growth by activating the PI3K-AKT pathway through FGFR2[J]. *J Mol Cell Biol*, 2017, 9(3):243–255. doi: 10.1093/jmcb/mjw048.
- [7] Lenart P, Novak J, Bienertova-Vasku J. PIWI-piRNA pathway: Setting the pace of aging by reducing DNA damage[J]. *Mech Ageing Dev*, 2018, 173:29–38. doi: 10.1016/j.mad.2018.03.009.
- [8] Rizzo F, Rinaldi A, Marchese G, et al. Specific patterns of PIWI-interacting small noncoding RNA expression in dysplastic liver nodules and hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34):54650–54661. doi: 10.18632/oncotarget.10567.
- [9] Law PT, Qin H, Ching AK, et al. Deep sequencing of small RNA transcriptome reveals novel non-coding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(6):1165–1173. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.032.
- [10] Li SP, Xu HX, Yu Y, et al. LncRNA HULC enhances epithelial-mesenchymal transition to promote tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma via the miR-200a-3p/ZEB1 signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27):42431–42446. doi: 10.18632/oncotarget.9883.
- [11] Li T, Xie J, Shen C, et al. Upregulation of long noncoding RNA ZEB1-AS1 promotes tumor metastasis and predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2016, 35(12):1575–1584. doi: 10.1038/onc.2015.223.
- [12] Dragomir M, Calin GA. Circular RNAs in Cancer - Lessons Learned From microRNAs[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:179. doi: 10.3389/fonc.2018.00179.
- [13] Yu L, Gong X, Sun L, et al. The Circular RNA Cdr1as Act as an Oncogene in Hepatocellular Carcinoma through Targeting miR-7 Expression[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0158347. doi: 10.1371/



- journal.pone.0158347.
- [14] Berindan-Neagoe I, Monroig Pdel C, Pasculli B, et al. MicroRNAome genome: a treasure for cancer diagnosis and therapy[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(5):311–336. doi: 10.3322/caac.21244.
- [15] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C.elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5):843–854.
- [16] Mizuguchi Y, Takizawa T, Yoshida H, et al. Dysregulated miRNA in progression of hepatocellular carcinoma: A systematic review[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(5):391–406. doi: 10.1111/hepr.12606.
- [17] 肖亮, 王志明. microRNA在肝细胞癌发生发展和诊治中的作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(1):106–110. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.021.
- Xiao L, Wang ZM. Oncogenic role and both diagnostic and therapeutic potential of microRNA in liver cancer[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2014, 23(1):106–110. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.01.021.
- [18] Hayes CN, Chayama K3. MicroRNAs as Biomarkers for Liver Disease and Hepatocellular Carcinoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3):280. doi: 10.3390/ijms17030280.
- [19] Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, et al. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues[J]. *Oncogene*, 2006, 25(17):2537–2545. doi: 10.1038/sj.onc.1209283.
- [20] Ghosh A, Ghosh A, Datta S, et al. Hepatic miR-126 is a potential plasma biomarker for detection of hepatitis B virus infected hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(11):2732–2744. doi: 10.1002/ijc.29999.
- [21] Akuta N, Kawamura Y, Suzuki F, et al. Analysis of association between circulating miR-122 and histopathological features of nonalcoholic fatty liver disease in patients free of hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16(1):141. doi: 10.1186/s12876-016-0557-6.
- [22] 秦麒麟, 李清龙. miRNA-122与肝细胞癌的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(1):105–109. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.020.
- Qin QL, Li QL. Research progress of miRNA-122 and hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2015, 24(1):105–109. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2015.01.020.
- [23] Ding J, Huang S, Wu S, et al. Gain of miR-151 on chromosome 8q24.3 facilitates tumour cell migration and spreading through downregulating RhoGDI A[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(4):390–399. doi: 10.1038/ncb2039.
- [24] Zeng C, Wang R, Li D, et al. A novel GSK-3 beta-C/EBP alpha-miR-122-insulin-like growth factor 1 receptor regulatory circuitry in human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 52(5):1702–1712. doi: 10.1002/hep.23875.
- [25] Xie K, Liu J, Chen J, et al. Methylation-associated silencing of microRNA-34b in hepatocellular carcinoma cancer[J]. *Gene*, 2014, 543(1):101–107. doi: 10.1016/j.gene.2014.03.059.
- [26] Long XR, He Y, Huang C, et al. MicroRNA-148a is silenced by hypermethylation and interacts with DNA methyltransferase 1 in hepatocellular carcinogenesis[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(6):1915–1922. doi: 10.3892/ijo.2014.2373.
- [27] He Y, Cui Y, Wang W, et al. Hypomethylation of the hsa-miR-191 locus causes high expression of hsa-miR-191 and promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. *Neoplasia*, 2011, 13(9):841–853.
- [28] Buurman R, Gürlevik E, Schäffer V, et al. Histone deacetylases activate hepatocyte growth factor signaling by repressing microRNA-449 in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(3):811–820. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.033.
- [29] Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, et al. A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Cell*, 2011, 147(2):358–369. doi: 10.1016/j.cell.2011.09.028.
- [30] Tran DDH, Kessler C, Niehus SE, et al. Myc target gene, long intergenic noncoding RNA, Linc00176 in hepatocellular carcinoma regulates cell cycle and cell survival by titrating tumor suppressor microRNAs[J]. *Oncogene*, 2018, 37(1):75–85. doi: 10.1038/onc.2017.312.
- [31] Zhu Q, Luo Z, Lu G, et al. LncRNA FABP5P3/miR-589-5p/ZMYND19 axis contributes to hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3):551–558. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.017.
- [32] Li C, Miao R, Liu S, et al. Down-regulation of miR-146b-5p by long noncoding RNA MALAT1 in hepatocellular carcinoma promotes cancer growth and metastasis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17):28683–28695. doi: 10.18632/oncotarget.15640.
- [33] Wang Y, Hu Y, Wu G, et al. Long noncoding RNA PCAT-14 induces proliferation and invasion by hepatocellular carcinoma cells by inducing methylation of miR-372[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(21):34429–34441. doi: 10.18632/oncotarget.16260.
- [34] Zhou P, Huang G, Zhao Y, et al. MicroRNA-363-mediated downregulation of S1PR1 suppresses the proliferation of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(6):1347–1354. doi: 10.1016/j.cellsig.2014.02.020.
- [35] Zhang E, Liu Q, Wang Y, et al. MicroRNA miR-147b promotes

- tumor growth via targeting UBE2N in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69):114072–114080. doi: 10.18632/oncotarget.23120.
- [36] Cao Y, Chen J, Wang D, et al. Upregulated in Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma cells, miR-331-3p promotes proliferation of hepatocellular carcinoma cells by targeting ING5[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35):38093–38106. doi: 10.18632/oncotarget.5642.
- [37] Samal J, Kandpal M, Vivekanandan P. HBsAg-induced miR-106b promotes cell growth by targeting the retinoblastoma gene[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):14371. doi: 10.1038/s41598-017-14652-x.
- [38] Yang Y, Hou N, Wang X, et al. miR-15b-5p induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human hepatocellular carcinoma, both in vitro and in vivo, by suppressing Rab1A[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(18):16227–16238. doi: 10.18632/oncotarget.3970.
- [39] Tan G, Wu L, Tan J, et al. MiR-1180 promotes apoptotic resistance to human hepatocellular carcinoma via activation of NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:22328. doi: 10.1038/srep22328.
- [40] Li M, Yang Y, Kuang Y, et al. miR-365 induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis through targeting Bcl-2[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(5):2279–2285. doi: 10.3892/etm.2017.4244.
- [41] 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. doi: 10.1002/hep.26373.
- [42] Yang X, Zhang XF, Lu X, et al. MicroRNA-26a suppresses angiogenesis in human hepatocellular carcinoma by targeting hepatocyte growth factor-cMet pathway[J]. *Hepatology*, 2014, 59(5):1874–1885. doi: 10.1002/hep.26941.
- [43] Chai ZT, Kong J, Zhu XD, et al. MicroRNA-26a inhibits angiogenesis by down-regulating VEGFA through the PIK3C2 $\alpha$ /Akt/HIF-1 $\alpha$  pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e77957. doi: 10.1371/journal.pone.0077957.
- [44] Du C, Weng X, Hu W, et al. Hypoxia-inducible miR-182 promotes angiogenesis by targeting RASA1 in hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34:67. doi: 10.1186/s13046-015-0182-1.
- [45] Yang C, Xu Y, Cheng F, et al. miR-1301 inhibits hepatocellular carcinoma cell migration invasion, and angiogenesis by decreasing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling through targeting BCL9[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8):e2999. doi: 10.1038/cddis.2017.356.
- [46] Budhu A, Jia HL, Forgues M, et al. Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2008, 47(3):897–907. doi: 10.1002/hep.22160.
- [47] Wong CC, Wong CM, Tung EK, et al. The microRNA miR-139 suppresses metastasis and progression of hepatocellular carcinoma by down-regulating Rho-kinase 2[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(1):322–331. doi: 10.1053/j.gastro.2010.10.006.
- [48] Cui H, Song R, Wu J, et al. MicroRNA-337 regulates the PI3K/AKT and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways to inhibit hepatocellular carcinoma progression by targeting high-mobility group AT-hook 2[J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(3):405–421.
- [49] Fang JH, Zhou HC, Zeng C, et al. MicroRNA-29b suppresses tumor angiogenesis, invasion, and metastasis by regulating matrix metalloproteinase 2 expression[J]. *Hepatology*, 2011, 54(5):1729–1740. doi: 10.1002/hep.24577.
- [50] 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. doi: 10.1016/j.jhep.2011.08.008.
- [51] Wong CM, Wei L, Au SL, et al. MiR-200b/200c/429 subfamily negatively regulates Rho/ROCK signaling pathway to suppress hepatocellular carcinoma metastasis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6:13658–13670. doi: 10.18632/oncotarget.3700.
- [52] Jiang T, Guan LY, Ye YS, et al. MiR-874 inhibits metastasis and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by targeting SOX12[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(6):1310–1321.
- [53] Guo C, Zhao D, Zhang Q, et al. miR-429 suppresses tumor migration and invasion by targeting CRKL in hepatocellular carcinoma via inhibiting Raf/MEK/ERK pathway and epithelial-mesenchymal transition[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2375. doi: 10.1038/s41598-018-20258-8.
- [54] Hu D, Shen D, Zhang M, et al. MiR-488 suppresses cell proliferation and invasion by targeting ADAM9 and lncRNA HULC in hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Cancer Res*, 2017, 7(10):2070–2080.
- [55] Li C, Jiang Y, Miao R, et al. MicroRNA-1271 functions as a metastasis and epithelial-mesenchymal transition inhibitor in human HCC by targeting the PTP4A1/c-Src axis[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(2):536–546. doi: 10.3892/ijo.2017.4224.
- [56] Zhao Y, Qi X, Chen J, et al. The miR-491-3p/Sp3/ABCB1 axis attenuates multidrug resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2017, 408:102–111. doi: 10.1016/j.canlet.2017.08.027.
- [57] Wang XJ, Zhang DL, Fu C, et al. MiR-183 modulates multi-drug resistance in hepatocellular cancer (HCC) cells via miR-183-IDH2/SOCS6-HIF-1 $\alpha$  feedback loop[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(10):2020–2027.
- [58] Shao P, Qu WK, Wang CY, et al. MicroRNA-205-5p regulates the chemotherapeutic resistance of hepatocellular carcinoma cells by

- targeting PTEN/JNK/ANXA3 pathway[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(9):4300–4307.
- [59] Yahya SMM, Fathy SA, El-Khayat ZA, et al. Possible Role of microRNA-122 in Modulating Multidrug Resistance of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2018, 33(1):21–30. doi: 10.1007/s12291-017-0651-8.
- [60] Yang F, Li QJ, Gong ZB, et al. MicroRNA-34a targets Bcl-2 and sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to sorafenib treatment[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2014, 13(1):77–86. doi: 10.7785/tcrt.2012.500364.
- [61] Liu K, Liu S, Zhang W, et al. miR-222 regulates sorafenib resistance and enhance tumorigenicity in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(4):1537–1546. doi: 10.3892/ijo.2014.2577.
- [62] Pollutri D, Patrizi C, Marinelli S, et al. The epigenetically regulated miR-494 associates with stem-cell phenotype and induces sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(1):4. doi: 10.1038/s41419-017-0076-6.
- [63] Qu KZ, Zhang K, Li H, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2011, 45(4):355–360. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181f18ac2.
- [64] 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. doi: 10.1136/bmjopen-2012-000825.
- [65] Lin L, Lu B, Yu J, et al. Serum miR-224 as a biomarker for detection of hepatocellular carcinoma at early stage[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(4):397–404. doi: 10.1016/j.clinre.2015.11.005.
- [66] Fornari F, Ferracin M, Trerè D, et al. Circulating microRNAs, miR-939, miR-595, miR-519d and miR-494, Identify Cirrhotic Patients with HCC[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e0141448. doi: 10.1371/journal.pone.0141448.
- [67] Pan JH, Zhou H, Zhao XX, et al. Role of exosomes and exosomal microRNAs in hepatocellular carcinoma: Potential in diagnosis and antitumour treatments (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4):1809–1816. doi: 10.3892/ijmm.2018.3383.
- [68] Wang Y, Zhang C, Zhang P, et al. Serum exosomal microRNAs combined with alpha-fetoprotein as diagnostic markers of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(5):1670–1679. doi: 10.1002/cam4.1390.
- [69] Sato F, Hatano E, Kitamura K, et al. MicroRNA profile predicts recurrence after resection in patients with hepatocellular carcinoma within the Milan Criteria[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1):e16435. doi: 10.1371/journal.pone.0016435.
- [70] Zhu HT, Dong QZ, Sheng YY, et al. MicroRNA-29a-5p is a novel predictor for early recurrence of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after surgical resection[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e52393. doi: 10.1371/journal.pone.0052393.
- [71] Zhang L, Xiang ZL, Zeng ZC, et al. A microRNA-based prediction model for lymph node metastasis in hepatocellular carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3):3587–3598. doi: 10.18632/oncotarget.6534.
- [72] Qu Z, Wu J, Wu J, et al. Exosomal miR-665 as a novel minimally invasive biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and prognosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46):80666–80678. doi: 10.18632/oncotarget.20881.
- [73] Liu W, Hu J, Zhou K, et al. Serum exosomal miR-125b is a novel prognostic marker for hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:3843–3851. doi: 10.2147/OTT.S140062.
- [74] Callegari E, Elamin BK, D'Abundo L, et al. Anti-tumor activity of a miR-199-dependent oncolytic adenovirus[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e73964. doi: 10.1371/journal.pone.0073964.
- [75] Varshney A, Panda JJ, Singh AK, et al. Targeted delivery of microRNA-199a-3p using self-assembled dipeptide nanoparticles efficiently reduces hepatocellular carcinoma in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 67(4):1392–1407. doi: 10.1002/hep.29643.
- [76] van der Ree MH, van der Meer AJ, de Bruijne J, et al. Long-term safety and efficacy of microRNA-targeted therapy in chronic hepatitis C patients[J]. *Antiviral Res*, 2014, 111:53–59. doi: 10.1016/j.antiviral.2014.08.015.
- [77] Beg MS, Brenner AJ, Sachdev J, et al. Phase I study of MRX34, a liposomal miR-34a mimic, administered twice weekly in patients with advanced solid tumors[J]. *Invest New Drugs*, 2017, 35(2):180–188. doi: 10.1007/s10637-016-0407-y.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式: 房锋, 宋天强. 微小RNA在肝细胞癌中的相关研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(7):899–909. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.015

Cite this article as: Fang F, Song TQ, et al. Research progress associated with microRNAs in hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2018, 27(7):899–909. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2018.07.015