

本文引用:邱颖谦,陈永林.微小RNA在肝细胞肝癌中的作用研究进展[J].新乡医学院学报,2020,37(9):893-896. DOI:10.7683/xyxyxb.2020.09.021.

【综述】

微小 RNA 在肝细胞肝癌中的作用研究进展

邱颖谦^{1,2,3}, 陈永林^{2,3}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院病理科, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院病理学研究所, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 肝细胞肝癌是一种高病死率的原发性肝癌,目前的诊断和治疗方法具有局限性。研究发现,微小 RNA (miRNA) 参与生物个体发育、细胞增殖与分化、肿瘤细胞的发生发展等多种病理过程,并调控致癌基因与抑癌基因的表达。大量研究表明,miRNAs 在肝细胞肝癌中异常表达,其可能成为诊断肝细胞肝癌新的生物标志物及治疗靶点。本文对近年来 miRNAs 在肝细胞肝癌中的研究进展进行综述。

关键词: 肝细胞肝癌;微小 RNA;治疗

中图分类号: R73 文献标志码: A 文章编号: 1004-7239(2020)09-0893-04

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第五大常见癌症,据估计每年造成近 75 万人死亡,占所有癌症死亡人数的 9%^[1]。在中国大多数 HCC 患者感染乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV), HBV 感染是 HCC 发生、发展的主要危险因素之一。HCC 的发病率和病死率均较高,复发和转移仍是影响 HCC 患者生存率的主要原因^[2]。阐明 HCC 发生和发展的潜在分子生物学机制将有助于确定新型生物标志物并制定有效的治疗策略。已有报道阐述微小 RNA(microRNA, miRNA)与 HCC 的进展密切相关,可能通过抑制信号网络中特定分子的表达发挥促癌或抑癌作用^[3]。因此,本文就近年来 miRNAs 在 HCC 中作用的研究进展作一综述。

1 miRNA 的结构与功能

miRNA 是一类长度约为 19 ~ 24 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,其能与目的基因的 3'非翻译区结合,并在转录后水平抑制其表达,最终导致信使 RNA 的降解或翻译抑制^[4]。miRNA 在细胞增殖、分化、血管生成及细胞死亡、凋亡和侵袭等肿瘤发生过程中发挥关键作用^[4]。越来越多的证据表明,许多失调的 miRNAs 在 HCC 的发生和发展中发挥致癌或抑癌作用,是 HCC 潜在诊断标志物 and 新的治疗靶点^[5]。

2 HCC 相关的致癌 miRNAs

2.1 miR-135a miR-135a 是 RNA-135 家族中的重要成员,位于第 3 号染色体 3p21.1。研究发现,miR-135a 在 HCC 组织中高表达,可促进 HCC 细胞的侵袭和转移,并显著增强 HCC 患者的复发风险^[6]。

ZENG 等^[6]研究发现,miR-135a 可抑制叉头盒转录因子 1 的表达,增强转录因子 Snail 和基质金属蛋白酶-2 的表达,进而抑制叉头盒转录因子 3a 磷酸化和促进蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT) 的磷酸化,导致 HCC 细胞侵袭和转移。Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 是一种抑癌基因, YAO 等^[7]使用 miRNA 文库鉴定出 miR-135a 是 KLF4 的负调节因子,并进一步证明了 miR-135a 与转化生长因子-β₁ 配对诱导 KLF4 的下调,促进 HCC 增殖和转移。此外, LIU 等^[8]发现, miR-135a 由叉头盒 M1 (forkhead box M1, FOXM1) 转录上调, miR-135a 直接作用于转移抑制因子 1 (metastasis inhibitor, MTSS1), FOXM1-miR-135a-MTSS1 途径显著促进门静脉癌栓的形成,而门静脉癌栓的形成是 HCC 发生侵袭转移的重要途径。另有研究证实, miR-135a 是 HCV 感染的肝细胞中蛋白酪氨酸磷酸酶 D 型受体表达的调控因子, HCV 通过上调 miR-135a 进而抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 D 型受体表达,从而在患者肝脏中激活白细胞介素 6- Janus 激酶-转录激活因子 3 的转录,最终导致 HCV 所致 HCC 的恶性进展^[9]。

2.2 miR-106b miR-106b 是由位于 7 号染色体上的 miR-106b-25 簇家族成员之一转录的。有研究表明, miR-106b 被认为是 HCC 的致癌 miRNA。且 miR-106b

DOI:10.7683/xyxyxb.2020.09.021

收稿日期:2019-08-21

作者简介:邱颖谦(1996-),女,湖北黄冈人,硕士研究生在读,研究方向:消化系统病理学的基础研究。

通信作者:陈永林(1976-),男,甘肃兰州人,博士,副教授,副主任医师,研究方向:临床病理与分子病理的诊断和基础研究;E-mail: pathology88@163.com。

已被证明是早期 HCC 的潜在诊断标志物^[10]。

LI 等^[11]报道了 miR-106b 在 HCC 组织中高表达,miR-106b 可通过靶向下调肿瘤抑制基因 APC 来上调 β -连环蛋白的表达,从而激活 Wnt/ β -连环蛋白途径,促进 HCC 细胞增殖。miR-106b 过表达激活了上皮-间质转化过程和应力纤维形成,促进 HCC 细胞转移^[12]。此外,肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand, TRAIL)治疗已被证实为可用于治疗癌症的新候选方法^[13],但 HCC 细胞对 TRAIL 治疗显示出了耐受性。XU 等^[14]研究发现,miR-106b 通过抑制 HCC 细胞中死亡受体 4 的表达来减弱 TRAIL 信号,从而抑制 HCC 细胞凋亡。该研究说明了 TRAIL 联合 miR-106b 抑制剂的应用可能是未来 HCC 治疗的一种新方法。

YEN 等^[15]研究发现,miR-106b 在 HBV 感染相关 HCC 组织中过表达,乙型肝炎病毒 X 蛋白增强了微小染色体维持蛋白 7(minichromosome maintenance protein 7, MCM7)与 miR-106b 的共同转录;MCM7 是 miR-106b 的宿主基因,参与 DNA 的复制和合成,该研究证实,乙型肝炎病毒 X 蛋白通过增强 miR-106b 的转录以促进 HBV 相关 HCC 的进展。

2.3 miR-500a 有研究报道,miR-500a 在癌细胞中表达上调^[16],但 miR-500a 促进 HCC 发展的具体机制尚不清楚。研究显示,HCC 患者血清中 miR-500a 水平高于健康对照组,血清 miR-500a 可能作为诊断 HCC 的新型非侵袭性生物标志物^[16]。

BAO 等^[17]研究证实,miR-500a 在 HCC 组织中的表达上调,miR-500a 通过转录后靶向促凋亡因子 BID 蛋白的表达来促进肝癌的进展;BID 蛋白与线粒体途径诱导的细胞凋亡有关,该研究证实 miR-500a 通过下调 BID 的表达来抑制 BID-线粒体凋亡途径,抑制 HCC 细胞凋亡。ZHAO 等^[18]研究发现,miR-500a 能抑制第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶及张力蛋白基因的表达,从而激活 AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号转导,促进 HCC 细胞转移。GUO 等^[19]使用 TargetScan 软件预测出分泌型卷曲相关蛋白 2(secreted frizzled related protein 2, SFRP2)和糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)基因是 miR-500a 的潜在靶基因,miR-500a 过表达可降低 SFRP2 与 GSK-3 β 的表达。SFRP2 作为肿瘤抑制因子,是 Wnt 的抑制剂;GSK-3 β 是 Wnt/ β -连环蛋白信号传导途径的主要负调节剂。miR-500a 通

过靶向抑制 SFRP2 和 GSK-3 β 的表达来激活 Wnt/ β -连环蛋白信号传导,促进 HCC 细胞侵袭和转移。

miR-500a 对维持肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)的特性具有重要意义。Janus 激酶/信号转导与转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路在 CSCs 自我更新的调节和维持中发挥重要作用。JIANG 等^[20]研究发现,JAK/STAT3 信号传导的几种负调节因子是 miR-500a 在 HCC 细胞中的直接靶基因,包括活化 STAT3 的蛋白抑制剂、细胞因子信号传导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS) 2 和 4 以及酪氨酸磷酸酶 11(protein tyrosine phosphatase 11, PTPN11)。miR-500a 通过抑制 HCC 细胞中 SOCS2、SOCS4 和 PTPN11 的表达,激活 JAK/STAT3 信号传导途径,从而促进 CSCs 的致瘤能力和 HCC 的恶性进展。

3 HCC 相关的抑癌 miRNAs

3.1 miR-199a miR-199a 存在 2 种前体,分别来源于 1 号和 19 号染色体,经过 Dicer 酶裂解为 miR-199a-5p 和 miR-199a-3p。研究发现,miR-199a 在 HCC 患者中呈低表达,与患者的预后不良有关^[21]。

LIU 等^[22]研究发现,CD151 在 HCC 组织中过表达。CD151 是与肿瘤侵袭、转移相关的 4 次跨膜蛋白家族成员之一,miR-199a-3p 能抑制 CD151 的表达,从而抑制 HCC 细胞的转移和侵袭。另有研究发现,Yes 相关蛋白 1(Yes-associated protein 1, YAP1)是 miR-199a 的靶基因^[23]。YAP1 在 HCC 组织中过表达,其可通过上调 Jagged1 蛋白的表达激活 Notch 通路,促进 HCC 的进展。在 HCC 组织中,miR-199a-3p 过表达可显著下调 YAP1 的表达,进而降低 Jagged1 蛋白的表达并抑制 Notch 信号通路,抑制 HCC 细胞增殖,并促进 HCC 细胞凋亡。

G 蛋白信号转导调节因子 17(regulator of G-protein signaling 17, RGS17)在 HCC 组织中过表达,促进 HCC 细胞增殖、转移和侵袭。ZHANG 等^[21]通过双荧光报告实验证实了 miR-199a 通过靶向下调 RGS17 的表达来抑制 HCC 细胞的增殖、侵袭和转移。

CALLEGARI 等^[24]研究证实,miR-199a-3p 通过抑制活化的肝星状细胞与 HCC 细胞的交联减少癌细胞的侵袭和转移。该研究表明 miR-199a-3p 可减少血管内皮生长因子 A 的分泌并抑制内皮细胞上血管内皮生长因子 R2 的表达,从而抑制促血管生成信号通路,抑制内皮细胞的迁移和血管生成^[24]。

3.2 miR-125 家族 miR-125 由 miR-125a 和 miR-125b 组成。miR-125 家族成员参与了 HCC 细胞增殖、侵袭和转移,但其具体作用机制尚未完全阐明,其主要通过靶向有丝分裂信号的膜受体或细胞内信号传导物来抑制细胞增殖。有研究发现,miR-125 在 HCC 组织中低表达,并与 HCC 患者的进展和预后不良显著相关^[25]。

LIU 等^[26]研究发现,miR-125 家族在 HCC 组织中低表达,而去乙酰化转移酶 SIRT7 在 HCC 组织中高表达。SIRT7 通过选择性调节 HCC 的细胞周期来促进 HCC 的发生。该研究表明,miR-125 家族通过调节 HCC 中 SIRT7 的活性,并在 G₁ 细胞周期中诱导 p21 和 p27 (G₁/S 细胞周期进展的两个调节剂)依赖性细胞周期停滞,从而抑制 HCC 细胞增殖^[26]。另有研究证实,抗凋亡蛋白 Bcl-2 基因是 miR-125b 的靶基因,Bcl-2 在 HCC 中过表达,miR-125 可通过靶向抑制 Bcl-2 的表达来诱导 HCC 细胞凋亡^[27]。还有研究发现,miR-125a 可以通过靶向抑制基质金属蛋白酶 11 和血管内皮生长因子 A 的表达部分抑制 HCC 细胞增殖、侵袭和转移^[25]。POTENZA 等^[28]研究发现,索拉非尼和 miR-125a 均能够发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用,但 2 种分子的组合不会产生任何累加效应;相反,miR-125a 的低表达抵消了索拉非尼抗增殖活性的能力。这表明 miR-125a 是索拉非尼引发抗增殖途径中的下游效应物,突出了索拉非尼的抗增殖活性是基于 miRNA 途径的特点。

3.3 miR-26a 有研究显示,miR-26a 在多种恶性肿瘤中呈低表达^[29],但其影响 HCC 细胞的具体作用及相关机制仍不明确。赵文洵等^[30]研究发现,miR-26a 的下调与 HCC 患者的肿瘤复发、转移和预后不良显著相关,miR-26a 可通过靶向抑制 IL-6 从而抑制 STAT3 的磷酸化和表达,进而抑制 HCC 的生长、侵袭和转移。RONCHETTI 等^[31]研究发现,ST3-半乳糖原-2,3-唾液转移酶 6 在 HCC 细胞和组织中的表达均显著上调,可促进 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭;该研究还发现,miR-26a 通过靶向下调 ST3-半乳糖原-2,3-唾液转移酶 6 抑制 AKT/mTOR 途径,从而抑制 HCC 细胞增殖、侵袭和转移。MOHAMMADI 等^[29]利用公共数据库和荧光素酶报告基因测定证实了 F-BOX 蛋白 11 是 miR-26a 的靶基因。F-BOX 蛋白 11 是 E3 泛素连接酶复合体,是肿瘤起始和进展的关键调节剂,miR-26a 能负调节 HCC 细胞中 F-BOX 蛋白 11 的表达,进而抑制 HCC

细胞的增殖、侵袭和转移。

HCC 是一种高度血管化的肿瘤,肝内和肝外转移频繁。受体酪氨酸激酶 cMET 及其唯一的已知配体肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 在细胞的增殖、存活、侵袭、组织发育及器官再生等过程中发挥重要作用。SHI 等^[32]通过 HCC 组织和细胞系的相关性分析以及体外和体内功能研究,证实了 miR-26a 可通过抑制 HGF-cMET 途径,减少肿瘤微环境中的血管内皮生长因子 A 水平,抑制内皮细胞中血管内皮生长因子 R2 信号传导,从而抑制 HCC 中的血管生成。miR-26a 可能是血管内皮生长因子新型抗血管生成的上游靶标。此外,自噬是促进肿瘤化学抗性和 miR-26a 在 HCC 中低表达的重要因素。有研究发现,miR-26a 可通过直接靶向抑制自噬起始因子丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-失调 51 样激酶 1 基因的表达,促进细胞凋亡并提高 HCC 对化学治疗药物的敏感性^[33]。

4 小结与展望

差异表达的 miRNAs 根据靶基因在 HCC 中的作用可作为抑癌基因或致癌基因发挥关键作用。miRNAs 有望成为 HCC 诊断、预后判断的生物标志物,同时也为抗肿瘤药物的研制提供新思路和新靶点。但是,更多 miRNAs 在 HCC 中的作用途径和调控机制仍处于未知探索阶段,需要深入研究来阐明机制。在基于靶向 miRNAs 治疗进入临床实践之前,尚需大样本临床观察以进一步分析和确认。相信在不久的将来基于 miRNAs 的个体化治疗方案能在 HCC 的诊断和治疗中发挥更大的作用。

参考文献:

[1] CHAUDHARI V A, KHOBRA G A, BHANDARE M, et al. Management of fibrolamellar hepatocellular carcinoma [J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(5): 51.

[2] SIM H W, KNOX J. Hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy [J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(1): 40-48.

[3] 黄锐, 伍刚, 许健, 等. miRNA 通过 Mcl-1 基因调控 HBV 阳性肝癌细胞对索拉非尼的敏感性 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(003): 246-251.

[4] 罗和生, 万一圆, 黄晓东. 微小 RNA 在恶性肿瘤诊断与治疗中的研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2018, 35(12): 1134-1138.

[5] RUZZENENTE A, BAGANTE F, BERTUZZO F, et al. Liver resection for neuroendocrine tumor liver metastases within milan criteria for liver transplantation [J]. *J Gastrointest Surg*, 2019, 23(1): 93-100.

[6] ZENG Y B, LIANG X H, ZHANG G X, et al. miRNA-135a pro-

- motes hepatocellular carcinoma cell migration and invasion by targeting fork headbox O1[J]. *Cancer Cell Int*, 2016, 2(16): 63.
- [7] YAO S, TIAN C, DING Y, *et al.* Down-regulation of Kruppel-like factor-4 by microRNA-135a-5p promotes proliferation and metastasis in hepatocellular carcinoma by transforming growth factor- β 1[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 42566-42578.
- [8] 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.
- [9] VAN RENNE N, ROCA SUAREZ A A, DUONG F H T, *et al.* miR-135a-5p-mediated downregulation of protein tyrosine phosphatase receptor delta is a candidate driver of HCV-associated hepatocarcinogenesis[J]. *Gut*, 2018, 67(5): 953-962.
- [10] GU H, GU S, ZHANG X, *et al.* miR-106b-5p promotes aggressive progression of hepatocellular carcinoma via targeting RUNX3[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(15): 6756-6767.
- [11] LI X, ZENG X. Shikonin suppresses progression and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma (HCC) cells by modulating miR-106b/SMAD7/TGF- β signaling pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(2): 467-476.
- [12] 嘉红云, 黄思聪, 覃楠, 等. miR-106b 对人肝癌细胞 HepG2 细胞迁移和侵袭能力的影响[J]. *海南医学*, 2018, 29(5): 593-595.
- [13] YUAN X, GAJAN A, CHU Q, *et al.* Developing TRAIL/TRAIL death receptor-based cancer therapies[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2018, 37(4): 733-748.
- [14] XU C, SHI L, CHEN W, *et al.* MiR-106b inhibitors sensitize TRAIL-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma through increase of death receptor 4[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 41921-41931.
- [15] YEN C S, SU Z R, LEE Y P, *et al.* miR-106b promotes cancer progression in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(22): 5183-5192.
- [16] TANG W, ZHOU W, XIANG L, *et al.* The p300/YY1/miR-500a-5p/HDAC2 signalling axis regulates cell proliferation in human colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 663.
- [17] BAO L, ZHANG M, HAN S, *et al.* MicroRNA-500a promotes the progression of hepatocellular carcinoma by post-transcriptionally targeting BID[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 47(5): 2046-2055.
- [18] ZHAO Y, WANG Y, WANG Y. Up-regulated miR-500a enhances hepatocarcinoma metastasis by repressing PTEN expression[J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6): BSR20170837.
- [19] GUO Y, CHEN L, SUN C, *et al.* MicroRNA-500a promotes migration and invasion in hepatocellular carcinoma by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91: 13-20.
- [20] JIANG C, LONG J, LIU B, *et al.* miR-500a-3p promotes cancer stem cells properties via STAT3 pathway in human hepatocellular carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 99.
- [21] ZHANG W, QIAN S, YANG G, *et al.* MicroRNA-199 suppresses cell proliferation, migration and invasion by downregulating RGS17 in hepatocellular carcinoma[J]. *Gene*, 2018, 659: 22-28.
- [22] LIU L X, LU J C, ZENG H Y, *et al.* Mortalin stabilizes CD151-dependent tetraspanin-enriched microdomains and implicates in the progression of hepatocellular carcinoma[J]. *J Cancer*, 2019, 10(25): 6199-6206.
- [23] HSU P C, JABLONS D M, YANG C T, *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway, Yes-associated protein (YAP) and the regulation of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3821.
- [24] CALLEGARI E, D'ABUNDO L, GUERRIERO P, *et al.* miR-199a-3p modulates MTOR and PAK4 pathways and inhibits tumor growth in a hepatocellular carcinoma transgenic mouse model[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 11: 485-493.
- [25] 张海鹏, 鲍启德, 周利霞, 等. 吉非替尼联合奥沙利铂对人肝癌细胞 SMMC-7721 增殖和凋亡的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(12): 1115-1120.
- [26] LIU L, ZHANG W, HU Y, *et al.* Downregulation of miR-1225-5p is pivotal for proliferation, invasion, and migration of HCC cells through NF κ B regulation[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 28: e23474.
- [27] RIEDELL P A, SMITH S M. Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment[J]. *Cancer*, 2018, 124(24): 4622-4632.
- [28] POTENZA N, MOSCA N, ZAPPAVIGNA S, *et al.* MicroRNA-125a-5p is a downstream effector of sorafenib in its antiproliferative activity toward human hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(7): 1907-1913.
- [29] MOHAMMADI TORBATI P, ASADI F, FARD-ESFAHANI P. Circulating miR-20a and miR-26a as biomarkers in prostate cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(5): 1453-1456.
- [30] 赵文淘, 韩留鑫, 夏加伟, 等. 血清 miR-26a、miR-122、AFP 联合检测对肝癌的诊断效能[J]. *山东医药*, 2018, 57(7): 73-75.
- [31] RONCHETTI D, TODOERTI K, VINCI C, *et al.* Expression pattern and biological significance of the lncRNA ST3GAL6-AS1 in multiple myeloma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): 782.
- [32] SHI Z G, SUN Y, WANG K S, *et al.* Effects of miR-26a/miR-146a/miR-31 on airway inflammation of asthma mice and asthma children[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12): 5432-5440.
- [33] JIN F, WANG Y, LI M, *et al.* MiR-26 enhances chemosensitivity and promotes apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through inhibiting autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1): e2540.

(本文编辑: 郭 潇)