

miRNAs参与肝细胞肝癌发生机制的探索与临床应用的挑战

王 阁, 毛必静

■背景资料

本文将miRNAs参与肝癌形成、发展的分子信号通路, 同时在肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中的临床表达意义, 以及在HCC的诊断和治疗的价值方面进行了全面的整理和归纳, 意在更好的为miRNAs在HCC的靶向治疗方面提供新的依据和思路。

王阁, 毛必静, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心 重庆市 400042

王阁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事肝癌发生分子机制以及肿瘤放射治疗的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81572959, 81272498, 30973457, 30901764; 重庆市自然科学基金重点资助项目, No. cstc2013jjB10014.

作者贡献分布: 王阁负责文章整体设计与撰写; 毛必静负责资料的收集与整理。

通讯作者: 王阁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 400042, 重庆市渝中区大坪长江支路10号, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心. wangge70@hotmail.com
电话: 023-68757161

收稿日期: 2016-04-19
修回日期: 2016-05-13
接受日期: 2016-06-06
在线出版日期: 2016-11-28

Mechanisms for microRNAs in pathogenesis of hepatocellular carcinoma and challenges in their clinical application

Ge Wang, Bi-Jing Mao

Ge Wang, Bi-Jing Mao, Cancer Center, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81572959, 81272498, 30973457, and 30901764; Municipal Natural Science Foundation of Chongqing of China, No. cstc2013jjB10014.

Correspondence to: Ge Wang, Professor, Chief Physician, Cancer Center, Institute of Surgical Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, 10 Daping Changjiang Zhilu, Yuzhong District, Chongqing 400042, China. wangge70@hotmail.com

Received: 2016-04-19

Revised: 2016-05-13

Accepted: 2016-06-06

Published online: 2016-11-28

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most deadly tumors worldwide, and it seriously endangers the health of people in China. Hepatocarcinogenesis is an extremely complex process that involves many risk factors. MicroRNAs (miRNAs) are a group of small, short and non-coding RNAs, and approximately one-third of human genes are regulated by miRNAs, which play important roles in tumor cell proliferation, cell cycle and apoptosis as well as tumor invasion, metastasis, and angiogenesis. Numerous studies have shown that miRNAs have a close relationship with hepatocarcinogenesis. In addition, miRNAs play a significant role in the diagnosis and therapy of HCC. In this review, we discuss the recent advances in the understanding of signaling pathways that are related to miRNAs in hepatocarcinogenesis, and the challenges faced in the clinical application of miRNAs.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Pathogenesis; Diagnosis; Therapy; Development

Wang G, Mao BJ. Mechanisms for microRNAs in pathogenesis of hepatocellular carcinoma and challenges in their clinical application. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(33): 4430-4437 URL: <http://www.wjgnet.com>

■同行评议者

崔杰峰, 副研究员, 硕士生导师, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

摘要

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球死亡率极高的恶性肿瘤, 严重危害着我国人民的健康. 肝癌的发生机制错综复杂、涉及诸多因素的参与. 微小RNAs(miRNAs)是一类非编码的微小RNA, 他调控人类近三分之一的基因, 在肿瘤的增殖、侵袭、转移、血管生成、细胞周期和凋亡方面发挥着重要的作用. 大量的研究发现miRNAs与HCC的发生发展密切相关, 在HCC的诊断、治疗中具有较大的临床价值, 为未来肝癌的治疗开启了新的篇章. 本文整理和归纳了目前miRNAs参与HCC发生、发展的相关信号转导通路及其临床应用价值和面临的挑战.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝细胞肝癌; 发病机制; 诊断; 治疗; 进展

核心提要: 微小RNAs(miRNAs)是调控人类近三分之一基因的非编码微小RNA, 参与肝癌形成的多种信号转导通路及重要靶分子的调节作用, 与肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展密切相关. 本文重点论述了对miRNAs参与肝细胞肝癌发生机制的探索, 并探讨其在HCC临床中的应用价值和面临的挑战.

王阁, 毛必静. miRNAs参与肝细胞肝癌发生机制的探索与临床应用的挑战. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4430-4437
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4430.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i33.4430>

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球第5位最常见的生存率极低、死亡率极高的恶性肿瘤, 我国是受肝癌威胁最大的国家之一, 约占全球肝癌死亡率的一半; 然而, 随着分子生物信息学技术的大力发展和广泛应用, HCC的发生分子机制得到进一步深入的研究. 众所周知, 人类近1/3的基因被miRNAs调控, 其中超过2500个人类miRNAs已经被证实各种生理和病理发展过程中扮演非同寻常的角色; 尤其是在肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移、

血管生成、细胞周期和凋亡方面起着举足轻重的作用^[1-2]. 我们课题组长期致力于miRNAs在HCC发生发展中的机制研究和临床应用. 因此, 本文重点论述了对miRNAs参与HCC发生机制的探索, 并探讨其在HCC临床中的应用价值和面临的挑战.

1 miRNAs与HCC的相关性-如漆似胶

miRNAs在肿瘤中常常异常表达, 研究发现miRNAs在HCC中也不例外, 其中一部分异常高表达, 一部分异常低表达; 同时, miRNAs凭借作用于不同或相同的靶基因调控肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、细胞周期和凋亡等方面, 从而在HCC中扮演着癌基因或抑癌基因的角色. 我们课题组将miRNAs在HCC中的表达情况进行了总结归纳, 划分为低表达和高表达两类, 并对不同miRNAs在HCC中的功能特性做了详细描述(详如表1, 2)^[3]. 如表1所示, miRNAs主要是通过对靶基因的调控行使着抑癌基因的功能, 并且大多数低表达的miRNAs在HCC中与肿瘤的进展和不良预后密切相关; 而异常高表达的miRNAs(表2)同样与肿瘤的转移和不良预后密切相关. miR-21是miRNAs在恶性肿瘤中研究最为广泛的miRNA, 在HCC中miR-21也不例外, 异常高表达, 通过研究我们发现miR-21与肝癌细胞的增殖、侵袭、细胞周期和凋亡方面密切相关, 且已证实miR-21对B细胞易位基因2(B-cell translocation gene 2, BTG2)存在靶向调控机制, 因而针对miR-21参与肝癌细胞发生发展的作用机制极有可能是通过其调控BTG2来完成的^[4]. 总之, 大量研究已证实miRNAs的确参与了HCC发生发展的某些环节, 这一发现预示着miRNAs对于HCC患者的诊断、治疗具有巨大潜在的临床意义; 然而, 如前所述, 异常低表达或高表达的miRNAs均与HCC的转移和预后密切相关, 因此, 进一步深入探索miRNAs参与HCC发生发展的机制显得尤为重要.

2 miRNAs参与HCC发生发展的分子信号转导通路-错综复杂

肿瘤信号通路的研究不仅是肿瘤基础研究领域的核心, 同时也是临床药物治疗肿瘤的基石. 肿瘤信号转导通路类似复杂的网络系统, 时而有条不紊、循规蹈矩; 时而变幻莫测、波谲云

■ 研究前沿

miRNAs在肝癌的临床应用中有着相当重要的价值地位. 尤其是在HCC分子信号通路方面, 但很多关于miRNAs的研究仍局限于理论基础研究, 尚未完全转化为临床; 同时, miRNAs参与调控肝癌发生发展机制的信号通路错综复杂, 且各条信号通路之间存在交叉调节; 因此, 与临床相关的miRNAs的研究应该需要更加广泛且深入的开展.

■ 相关报道

HCC的发生发展与其分子信号通路密切相关, miRNAs参与调控人类近1/3的基因, 在HCC形成的分子机制中具有重要临床意义。

表 1 miRNAs在HCC中表达下调及其调控的相关功能特性

miRNAs	分子改变	靶基因	相关特性
Let-7g	下调	<i>K-Ras/HMGA/Snal</i>	增殖和侵袭
miR-1	下调	<i>ET1</i>	增殖
miR-7	下调	<i>CUL5, CCNE1</i>	肿瘤抑制基因
miR-20a	下调	<i>Mcl-1</i>	增殖、凋亡
miR-22	下调	<i>NP</i>	分化、转移和预后
miR-23a	下调	<i>TOP1</i>	调解化疗敏感性
miR-26a	下调	<i>PIK3C2α</i>	HCC靶向治疗
miR-26b	下调	<i>USP9X, TAK1 and TAB3</i>	上皮间质转化、化疗敏感性
miR-27a	下调	<i>FZD7</i>	化疗敏感性
miR-29c	下调	<i>SIRT1</i>	肿瘤抑制基因
miR-30a-3p	下调	<i>NP</i>	增殖、侵袭和转移
miR-34a	下调	<i>Bcl-2, c-MET</i>	增敏索拉菲尼在HCC中的疗效
miR-34b	下调	<i>NP</i>	肿瘤抑制基因
miR-99	下调	<i>Ago2</i>	潜在靶点
miR-100	下调	<i>plk 1</i>	潜在治疗靶点
miR-101	下调	<i>NLK</i>	肿瘤抑制基因
miR-122	下调	<i>cyclin G1, Bcl-w, AKT3 and metalloproteinase 17</i>	增殖、凋亡、肿瘤抑制基因
miR-124	下调	<i>STAT3</i>	肿瘤抑制基因
miR-125b	下调	<i>eIF5A2</i>	预后
miR-127	下调	<i>7-Sep</i>	肿瘤抑制基因及靶点
miR-134	下调	<i>ITGB 1</i>	潜在治疗靶点
miR-137	下调	<i>AKT2</i>	有效靶点
miR-138	下调	<i>CCND3</i>	细胞周期
miR-139	下调	<i>TCF-4</i>	治疗靶点
miR-141	下调	<i>E2F3, ZEB2</i>	潜在治疗靶点
miR-144	下调	<i>E2F3</i>	增殖、转移
miR-145	下调	<i>ADAM17, IRS1</i>	潜在治疗靶点
miR-148a	下调	<i>DNMT1</i>	肿瘤抑制基因
miR-148b	下调	<i>NP</i>	独立预后因子
miR-185	下调	<i>DNMT1</i>	预后因素
miR-181a-5p	下调	<i>c-Met</i>	侵袭
miR-195	下调	<i>PCMT1, Wnt3a</i>	潜在治疗靶点
miR-199	下调	<i>MMP9</i>	黏附
miR-200a	下调	<i>CDK6</i>	肿瘤抑制基因
miR-202	下调	<i>LRP6</i>	肿瘤抑制基因
miR-203	下调	<i>survivin</i>	增殖
miR-212	下调	<i>RBP2</i>	发生机制相关
miR-214	下调	<i>FGFR-1</i>	治疗靶点
miR-218	下调	<i>Bmi-1, CDK6</i>	增殖和凋亡
miR-219-5p	下调	<i>GPC3</i>	增殖
miR-223	下调	<i>ABCB1</i>	治疗靶点
miR-302b	下调	<i>EGFR, AKT2</i>	有效治疗靶点
miR-320	-	<i>GNAI 1</i>	转移
miR-363	下调	<i>S1PR1</i>	治疗靶点
miR-376a	下调	<i>PIK3R1</i>	凋亡、增殖
miR-424	下调	<i>c-Myb</i>	肿瘤抑制基因
miR-425-3p	-	<i>NP</i>	其升高预示索拉菲尼治疗HCC有效
miR-433	下调	<i>CREB1</i>	侵袭
miR-449	下调	<i>SIRT1</i>	靶点
miR-450a	下调	<i>DNMT3a</i>	增殖

miR-451	下调	<i>ATF2, IKK-β</i>	侵袭、增殖
miR-491	下调	<i>MMP2/9, EMT</i>	抑制肿瘤转移
miR-503	下调	<i>cyclinD3, E2F3, ARHGEF19</i>	细胞周期
miR-520c-3p	下调	<i>GPC3</i>	预后
miR-612	下调	<i>AKT2</i>	治疗靶标
miR-744	下调	<i>c-Myc</i>	潜在治疗靶点

HCC: 肝细胞癌; miRNAs: 微小RNAs.

创新盘点
本文不仅全面的整理和归纳了参与HCC发生、发展相关的miRNAs的临床表达及意义,同时进一步深入的、全面的总结了miRNAs参与调控的HCC相关信号转导通路,为HCC未来的靶向治疗提供一定理论基础.

表 2 miRNAs在HCC中表达上调及其调控的相关功能特性

miRNAs	分子改变	靶基因	特性
miR-9	上调	<i>KLF17</i>	HCC高转移性的指标
miR-10a	上调	<i>EphA4, CADM1</i>	转移
miR-17-5p	上调	<i>p38 pathway</i>	血管侵袭、短生存期
miR-18	上调	<i>TNRC68</i>	增殖、黏附
miR-21	上调	<i>PTEN, RECK and PDCD4</i>	侵袭、黏附
miR-24	上调	<i>SOX7</i>	增殖、侵袭
miR-25	上调	<i>NP</i>	预后
miR-135a	上调	<i>FOXM1, MTSS1</i>	转移
miR-143	上调	<i>FND3B</i>	转移
miR-146a	上调	<i>NP</i>	抗血管治疗靶标
miR-182	上调	<i>TP53INP1</i>	化疗靶标
miR-184	上调	<i>INPL1, SOX7</i>	癌基因
miR-190b	上调	<i>IGF-1</i>	治疗靶点
miR-197	上调	<i>CD82</i>	侵袭和黏附
miR-210	上调	<i>VMP1, AIFM3</i>	转移、凋亡和增殖
miR-216a	上调	<i>TSLC1</i>	肿瘤形成
miR-221	上调	<i>BMF, BBC3 and ANGPTL2</i>	增殖、侵袭、凋亡
miR-222	上调	<i>p27</i>	增殖
miR-224	上调	<i>PPP2R1B, NF-κB pathways, Homeobox D 10</i>	原癌基因
miR-301a	上调	<i>Gax</i>	转移
miR-373	上调	<i>PPP6C</i>	细胞周期
miR-490-3p	上调	<i>ERCIC3</i>	上皮间质转化
miR-519d	上调	<i>CDKN1A/p21, PTEN, AKT3, TIMP2</i>	增殖、侵袭和凋亡
miR-525-3p	上调	<i>ZNF395</i>	侵袭和黏附
miR-550a	上调	<i>CPEB4</i>	转移
miR-590-5p/3p	上调	<i>PDCD4, PTEN</i>	原癌基因
miR-615-5p	上调	<i>IGF-II</i>	增殖、侵袭
miR-657	上调	<i>TLE1, NF-ιB</i>	增殖
miR-1246	上调	<i>CADM1</i>	侵袭、黏附

HCC: 肝细胞癌; miRNAs: 微小RNAs.

诡. 我们大致将miRNAs参与HCC发生发展的机制简单分为经典和非经典信号转导通路.

2.1 经典信号通路

2.1.1 Wnt信号通路: Wnt信号通路是一类在物种进化过程中高度保守的信号通路,他在生长、发育、代谢和干细胞维持等多种生物学过程中发挥重要作用; Wnt通路的失控与肿瘤

的发生密切相关, 因而自然成为研究领域的焦点, 故Wnt/β-catenin信号通路是目前研究较广泛且透彻的一条信号通路, 称之为Wnt经典信号通路. 研究^[5]发现, 在肝癌形成过程中, Wnt/β-catenin信号通路异常活化是其重要的分子事件, 约90%的肝癌中可以检测出β-catenin的异常. Zeng等^[6]研究表明miR-610在人类HCC

应用要点

本文作为述评文章, 以较新颖的视角总结、归纳了miRNAs参与HCC形成的重要信号分子通路, 为未来临床HCC的靶向治疗提供了可能的方向。

细胞和组织中异常低表达, 与肿瘤增殖、形成以及患者预后密切相关; 进一步研究发现其参与机制为低表达的miR-610直接抑制脂蛋白受体相关蛋白6和转导 β -样蛋白1从而导致Wnt/ β -catenin信号通路的激活。另一研究^[7]表明, miR-122在HCC中异常低表达, 当过表达miR-122后能通过调节Wnt/ β -catenin-TCF信号通路抑制肝癌细胞的生长, 同时促进肿瘤细胞的凋亡。众所周知, 肿瘤的转移与上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)密切相关; 然而, 在最新的一项研究^[8]中发现, HCC的转移与EMT无关, 却与经典Wnt信号通路的调节密切相关, 而最终的始作俑者竟是miR-429; 同样另一研究^[9]也证实了Wnt/ β -catenin信号通路参与调节EMT相关干细胞转移过程。总之, Wnt/ β -catenin 信号通路在miRNAs参与HCC形成和发展机制中占有重要地位。

2.1.2 核因子- κ B信号通路: 核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是一个转录因子蛋白家族, 包括5个亚单位: Rel(cRel)、p65(RelA, NF- κ B3)、p52(NF- κ B2)、RelB和p50(NF- κ B1), 他参与多种生理及病理过程, 其中包括免疫、炎症、肿瘤和化疗抵抗。研究^[10,11]表明大多数的抗凋亡基因均可被NF- κ B激活, 导致细胞具有抗凋亡特性从而促进肿瘤的形成, NF- κ B的异常激活常见于肿瘤细胞中。研究^[12]显示, 在HCC细胞中miR-26b能够抑制NF- κ B信号通路, 从而提高HCC细胞的对多柔比星诱导凋亡的敏感性, 预示miR-26b可以作为NF- κ B信号通路中有效的抑制剂, 成为HCC治疗的有效靶标。另一研究^[13]也进一步证实NF- κ B信号通路的激活在miRNAs参与肝细胞性肝癌形成过程中发挥重要作用, miR-657在HCC中表达异常; 同时miR-657与HCC的增殖和进展密切相关, 深入探索其机制为miR-657通过调控NF- κ B信号通路从而靶向调节转录类似增强蛋白诱发肝癌的形成和发展。miR-342是众多miRNAs中的重要一员, 在乳腺癌的研究^[14]中发现miR-342能调节参与他莫昔芬调控肿瘤细胞凋亡的基因, 证实在乳腺癌细胞和乳腺癌患者中, miR-342能够作为他莫昔芬治疗反应的重要调控剂, 但并未进一步阐述其机制; 在HCC中, miR-342同样扮演着非常重要的角色, miR-342能调节HCC细胞的增殖, 其机制是miR-342通

过调控NF- κ B信号通路实现的^[15]。综上所述, 在miRNAs参与HCC发生发展机制中, NF- κ B信号通路同样发挥着重要的作用, 在HCC形成和发展中占有一席之地, 不容忽视。

2.1.3 PTEN-PI3K/AKT信号通路: PTEN是自p53后时代最重要的抑癌基因。PTEN最重要的底物为磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸[phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate, PIP3], PIP3是磷酸酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol-3'kinase, PI3K)的产物并能介导蛋白激酶B(protein kinase B, PKB或AKT)的活化, PTEN使PIP3脱磷酸, 从而维持PIP3的低水平, 下调PI3K/AKT通路。研究^[16]证实人类多种恶性肿瘤中存在PTEN表达和功能的异常, 其中包括肝癌。PTEN的失活必然会导致PI3K/AKT通路的激活, 而激活的AKT具有促进肿瘤生长、增殖、抑制凋亡和促进侵袭和转移的功能, 可见PTEN-PI3K/AKT信号转导通路在HCC的形成和发展过程中不可小觑。Yan等^[17]研究发现miR-32在HCC细胞和组织中异常高表达, 当抑制miR-32的表达后能通过调节PTEN信号通路从而抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭。Xiao等^[18]同样证实了在HCC中, miR-218是通过调节PTEN-PI3K/AKT信号通路来调控HCC细胞的增殖。在其他的研究^[19]中也有相似报道。

2.2 非典型信号通路 涉及miRNAs参与HCC发生发展机制的细胞信号通路还有很多, 包括: AKT-mTOR信号通路^[20]、AKT/ERK信号通路^[21,22]、c-MET信号通路^[23]等, 这些通路同样也是肝癌发生、发展过程中的重要调控通路。而通路中参与的miRNAs有望成为肿瘤诊断、治疗的生物靶点应用于临床, 成为肝癌早诊断、早治疗的新方向。

3 miRNAs在HCC中的临床应用-机遇与挑战并存

3.1 miRNAs在HCC的诊断和预后 临床中大多数的肝癌患者诊断时已为晚期, 这大大地增加了肝癌患者的死亡率; 因此, 如何提高肝癌患者的早期诊断率已成为研究者关注的焦点。众所周知, 甲胎蛋白是临床中常用的肝癌诊断指标, 但是其可信度及准确度仅为中度, 并不令人十分满意; 而miRNAs能够抵抗RNA酶的活性以及PH和温度, 即在肿瘤组织或血浆/血清中非常稳定; 同时, 方便取材、易于检测, 基

表 3 HCC的循环miRNAs

miRNAs	样品	临床指标	相关特性
miR-1	血清	低表达	HCC独立生存期预后指标
miR-16, let-7f, miR-21	血清	低表达	预测HCC肿瘤大小和复发指标
miR-24-3p	血清	高表达	与HCC不良预后相关的独立指标
miR-122a	血清	低表达	HCC诊断的靶标
miR-139	血浆	低表达	诊断HCC的生物靶标
miR-143	血清	高表达	诊断HCC的生物靶标
miR-215	血清	高表达	诊断HCC的生物靶标
miR-221	血清	高表达(未见统计学意义)	诊断HCC的生物靶标
miR-222	血清	高表达	有效预后指标

HCC: 肝细胞癌; miRNAs: 微小RNAs.

于大量的基础及临床研究^[3]发现异常表达的miRNAs与HCC的发生、发展及预后密切相关(表3), 因此, miRNAs对于HCC的早期诊断具有非常重要的价值.

3.2 miRNAs在HCC的治疗 大量的肿瘤基础及临床研究^[24-50]发现miRNAs在HCC治疗方面具有较大的应用价值, 通过miRNAs对肿瘤细胞的增殖、细胞周期、侵袭、迁移、凋亡等方面的调控, 使其在HCC中扮演着抑癌基因或癌基因的角色; 因此, miRNAs作为HCC治疗的新靶点具有重要的临床意义和价值.

3.3 miRNAs-机遇与挑战 目前, miRNAs在肿瘤中的应用范围很广, 包括肝癌的诊断、预后监测、随访和治疗等方面. 鉴于miRNAs为基础的治疗也给HCC的治疗带来了新的希望, 毫无疑问, miRNAs在肝癌的临床应用中有着相当重要的价值地位. 然而, 很多关于miRNAs的研究仍局限于理论基础研究, 尚未完全转化为临床; 同时, 如前所述, miRNAs参与调控肝癌发生发展机制的信号通路错综复杂, 且各条信号通路之间存在交叉调节; 因此, 与临床相关的miRNAs的研究应该需要更加广泛且深入的开展. 其次, 对于检测miRNAs的技术手段和方法仍然需要进一步精确化和标准化, 避免由于技术方面的原因带来不必要的误差. 最后, 随着分子生物信息学的发展和肝癌发生发展机制的进一步阐明, miRNAs在HCC中的临床应用会最终获得新的成功.

4 结论

HCC的发生、发展机制是极其复杂的生物学过程, 涉及了诸多因素的参与调控, miRNAs只

是众多因素中的一员, 但由于人类近1/3的基因被miRNAs调控, 故miRNAs在HCC发生、发展过程中具有重要的临床价值和意义. 目前, 由于很多关于miRNAs的研究仍局限于理论基础研究, 尚未完全转化为临床; 因此, 与临床相关的miRNAs的研究应该需要更加广泛且深入的开展; 并且, 随着分子生物信息学的发展, miRNAs在HCC中的临床应用终将取得新的发展.

5 参考文献

- 1 D'Anzeo M, Faloppi L, Scartozzi M, Giampieri R, Bianconi M, Del Prete M, Silvestris N, Cascinu S. The role of micro-RNAs in hepatocellular carcinoma: from molecular biology to treatment. *Molecules* 2014; 19: 6393-6406 [PMID: 24853455 DOI: 10.3390/molecules19056393]
- 2 Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642-655 [PMID: 19239886 DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035]
- 3 Mao B, Wang G. MicroRNAs involved with hepatocellular carcinoma (Review). *Oncol Rep* 2015; 34: 2811-2820 [PMID: 26398882 DOI: 10.3892/or.2015.4275]
- 4 Mao B, Xiao H, Zhang Z, Wang D, Wang G. MicroRNA-21 regulates the expression of BTG2 in HepG2 liver cancer cells. *Mol Med Rep* 2015; 12: 4917-4924 [PMID: 26151427 DOI: 10.3892/mmr.2015.4051]
- 5 Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
- 6 Zeng XC, Liu FQ, Yan R, Yi HM, Zhang T, Wang GY, Li Y, Jiang N. Downregulation of miR-610 promotes proliferation and tumorigenicity and activates Wnt/ β -catenin signaling in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2014; 13: 261 [PMID: 25491321 DOI: 10.1186/1476-4598-13-261]
- 7 Xu J, Zhu X, Wu L, Yang R, Yang Z, Wang Q, Wu F. MicroRNA-122 suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma

同行评价

本文较好地整理和归纳了参与HCC发生、发展的相关miRNAs, 以及miRNAs参与调控的HCC相关信号转导通路, 具有一定的创新性和可读性; 同时, 指出了miRNAs潜在临床应用价值及局限, 具有一定的参考价值和指导意义.

- by directly targeting Wnt/ β -catenin pathway. *Liver Int* 2012; 32: 752-760 [PMID: 22276989 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02750.x]
- 8 Tang J, Li L, Huang W, Sui C, Yang Y, Lin X, Hou G, Chen X, Fu J, Yuan S, Li S, Wen W, Tang S, Cao D, Wu M, Chen L, Wang H. MiR-429 increases the metastatic capability of HCC via regulating classic Wnt pathway rather than epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Lett* 2015; 364: 33-43 [PMID: 25931210 DOI: 10.1016/j.canlet.2015.04.023]
- 9 Tang J, Tao ZH, Wen D, Wan JL, Liu DL, Zhang S, Cui JF, Sun HC, Wang L, Zhou J, Fan J, Wu WZ. MiR-612 suppresses the stemness of liver cancer via Wnt/ β -catenin signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 447: 210-215 [PMID: 24704424 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.03.135]
- 10 Perkins ND. The diverse and complex roles of NF- κ B subunits in cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 121-132 [PMID: 22257950 DOI: 10.1038/nrc3204]
- 11 Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF- κ B as the matchmaker. *Nat Immunol* 2011; 12: 715-723 [PMID: 21772280 DOI: 10.1038/ni.2060]
- 12 Zhao N, Wang R, Zhou L, Zhu Y, Gong J, Zhuang SM. MicroRNA-26b suppresses the NF- κ B signaling and enhances the chemosensitivity of hepatocellular carcinoma cells by targeting TAK1 and TAB3. *Mol Cancer* 2014; 13: 35 [PMID: 24565101 DOI: 10.1186/1476-4598-13-35]
- 13 Zhang L, Yang L, Liu X, Chen W, Chang L, Chen L, Loera S, Chu P, Huang WC, Liu YR, Yen Y. MicroRNA-657 promotes tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by targeting transducin-like enhancer protein 1 through nuclear factor kappa B pathways. *Hepatology* 2013; 57: 1919-1930 [PMID: 23175432 DOI: 10.1002/hep.26162]
- 14 Cittelly DM, Das PM, Spoelstra NS, Edgerton SM, Richer JK, Thor AD, Jones FE. Downregulation of miR-342 is associated with tamoxifen resistant breast tumors. *Mol Cancer* 2010; 9: 317 [PMID: 21172025 DOI: 10.1186/1476-4598-9-317]
- 15 Zhao L, Zhang Y. miR-342-3p affects hepatocellular carcinoma cell proliferation via regulating NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 457: 370-377 [PMID: 25580008 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.12.119]
- 16 Shearn CT, Petersen DR. Understanding the tumor suppressor PTEN in chronic alcoholism and hepatocellular carcinoma. *Adv Exp Med Biol* 2015; 815: 173-184 [PMID: 25427907 DOI: 10.1007/978-3-319-09614-8_10]
- 17 Yan SY, Chen MM, Li GM, Wang YQ, Fan JG. MiR-32 induces cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting PTEN. *Tumour Biol* 2015; 36: 4747-4755 [PMID: 25647261 DOI: 10.1007/s13277-015-3124-9]
- 18 Xiao ZD, Jiao CY, Huang HT, He LJ, Zhao JJ, Lu ZY, Liu LX. miR-218 modulate hepatocellular carcinoma cell proliferation through PTEN/AKT/PI3K pathway and HoxA10. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 4039-4044 [PMID: 25120782]
- 19 Shan SW, Fang L, Shatseva T, Rutnam ZJ, Yang X, Du W, Lu WY, Xuan JW, Deng Z, Yang BB. Mature miR-17-5p and passenger miR-17-3p induce hepatocellular carcinoma by targeting PTEN, GalNT7 and vimentin in different signal pathways. *J Cell Sci* 2013; 126: 1517-1530 [PMID: 23418359 DOI: 10.1242/jcs.122895]
- 20 Zhang Y, Guo X, Xiong L, Yu L, Li Z, Guo Q, Li Z, Li B, Lin N. Comprehensive analysis of microRNA-regulated protein interaction network reveals the tumor suppressive role of microRNA-149 in human hepatocellular carcinoma via targeting AKT-mTOR pathway. *Mol Cancer* 2014; 13: 253 [PMID: 25424347 DOI: 10.1186/1476-4598-13-253]
- 21 Wong QW, Ching AK, Chan AW, Choy KW, To KF, Lai PB, Wong N. MiR-222 overexpression confers cell migratory advantages in hepatocellular carcinoma through enhancing AKT signaling. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 867-875 [PMID: 20103675 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1840]
- 22 Bao L, Yan Y, Xu C, Ji W, Shen S, Xu G, Zeng Y, Sun B, Qian H, Chen L, Wu M, Su C, Chen J. MicroRNA-21 suppresses PTEN and hSulf-1 expression and promotes hepatocellular carcinoma progression through AKT/ERK pathways. *Cancer Lett* 2013; 337: 226-236 [PMID: 23684551 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.05.007]
- 23 Korhan P, Erdal E, Atabey N. MiR-181a-5p is downregulated in hepatocellular carcinoma and suppresses motility, invasion and branching-morphogenesis by directly targeting c-Met. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 450: 1304-1312 [PMID: 25058462 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.06.142]
- 24 Xing TJ, Xu HT, Yu WQ, Jiang DF. Methylation regulation of liver-specific microRNA-122 expression and its effects on the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma cells. *Genet Mol Res* 2013; 12: 3588-3597 [PMID: 24085423 DOI: 10.4238/2013.September.13.3]
- 25 Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, Ohno M, Takata A, Shibata C, Koike K. The role of microRNAs in hepatocarcinogenesis: current knowledge and future prospects. *J Gastroenterol* 2014; 49: 173-184 [PMID: 24258409 DOI: 10.1007/s00535-013-0909-8]
- 26 Zhi Q, Zhu J, Guo X, He S, Xue X, Zhou J, Hu B, Li H, Chen S, Zhao H, Kuang Y. Metastasis-related miR-185 is a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma in early stage. *Biomed Pharmacother* 2013; 67: 393-398 [PMID: 23648054 DOI: 10.1016/j.biopha.2013.03.022]
- 27 Qadir XV, Han C, Lu D, Zhang J, Wu T. miR-185 inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting the DNMT1/PTEN/Akt pathway. *Am J Pathol* 2014; 184: 2355-2364 [PMID: 24911372 DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.05.004]
- 28 Wang J, Li J, Wang X, Zheng C, Ma W. Downregulation of microRNA-214 and overexpression of FGFR-1 contribute to hepatocellular carcinoma metastasis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 439: 47-53 [PMID: 23962428 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.08.032]
- 29 Wen Y, Han J, Chen J, Dong J, Xia Y, Liu J, Jiang Y, Dai J, Lu J, Jin G, Han J, Wei Q, Shen H, Sun B, Hu Z. Plasma miRNAs as early biomarkers for detecting hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2015; 137: 1679-1690 [PMID: 25845839 DOI: 10.1002/ijc.29544]
- 30 Zhang X, Hu S, Zhang X, Wang L, Zhang X, Yan B, Zhao J, Yang A, Zhang R. MicroRNA-7 arrests cell cycle in G1 phase by directly targeting CCNE1 in human hepatocellular carcinoma cells. *Biochem*

- Biophys Res Commun* 2014; 443: 1078-1084 [PMID: 24370822 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.12.095]
- 31 Wang N, Zhu M, Tsao SW, Man K, Zhang Z, Feng Y. MiR-23a-mediated inhibition of topoisomerase 1 expression potentiates cell response to etoposide in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cancer* 2013; 12: 119 [PMID: 24103454 DOI: 10.1186/1476-4598-12-119]
 - 32 Chai ZT, Kong J, Zhu XD, Zhang YY, Lu L, Zhou JM, Wang LR, Zhang KZ, Zhang QB, Ao JY, Wang M, Wu WZ, Wang L, Tang ZY, Sun HC. MicroRNA-26a inhibits angiogenesis by down-regulating VEGFA through the PIK3C2 α /Akt/HIF-1 α pathway in hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e77957 [PMID: 24194905 DOI: 10.1371/journal.pone.0077957]
 - 33 Shen G, Lin Y, Yang X, Zhang J, Xu Z, Jia H. MicroRNA-26b inhibits epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by targeting USP9X. *BMC Cancer* 2014; 14: 393 [PMID: 24890815 DOI: 10.1186/1471-2407-14-393]
 - 34 Chen Z, Ma T, Huang C, Zhang L, Lv X, Xu T, Hu T, Li J. MiR-27a modulates the MDR1/P-glycoprotein expression by inhibiting FZD7/ β -catenin pathway in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Signal* 2013; 25: 2693-2701 [PMID: 24018051 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.08.032]
 - 35 Yang F, Li QJ, Gong ZB, Zhou L, You N, Wang S, Li XL, Li JJ, An JZ, Wang DS, He Y, Dou KF. MicroRNA-34a targets Bcl-2 and sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to sorafenib treatment. *Technol Cancer Res Treat* 2014; 13: 77-86 [PMID: 23862748 DOI: 10.7785/tcr.2012.500364]
 - 36 Dang Y, Luo D, Rong M, Chen G. Underexpression of miR-34a in hepatocellular carcinoma and its contribution towards enhancement of proliferating inhibitory effects of agents targeting c-MET. *PLoS One* 2013; 8: e61054 [PMID: 23593387 DOI: 10.1371/journal.pone.0061053]
 - 37 Zhang J, Jin H, Liu H, Lv S, Wang B, Wang R, Liu H, Ding M, Yang Y, Li L, Zhang J, Fu S, Xie D, Wu M, Zhou W, Qian Q. MiRNA-99a directly regulates AGO2 through translational repression in hepatocellular carcinoma. *Oncogenesis* 2014; 3: e97 [PMID: 24732044 DOI: 10.1038/oncsis.2014.11]
 - 38 Duan X, Hu J, Wang Y, Gao J, Peng D, Xia L. MicroRNA-145: a promising biomarker for hepatocellular carcinoma (HCC). *Gene* 2014; 541: 67-68 [PMID: 24630966 DOI: 10.1016/j.gene.2014.03.018]
 - 39 Qin J, Luo M, Qian H, Chen W. Upregulated miR-182 increases drug resistance in cisplatin-treated HCC cell by regulating TP53INP1. *Gene* 2014; 538: 342-347 [PMID: 24447717 DOI: 10.1016/j.gene.2013.12.043]
 - 40 Gao B, Gao K, Li L, Huang Z, Lin L. miR-184 functions as an oncogenic regulator in hepatocellular carcinoma (HCC). *Biomed Pharmacother* 2014; 68: 143-148 [PMID: 24183204 DOI: 10.1016/j.biopha.2013.09.005]
 - 41 Li Y, Di C, Li W, Cai W, Tan X, Xu L, Yang L, Lou G, Yan Y. Oncomirs miRNA-221/222 and Tumor Suppressors miRNA-199a/195 Are Crucial miRNAs in Liver Cancer: A Systematic Analysis. *Dig Dis Sci* 2016 May 7. [Epub ahead of print] [PMID: 27156077]
 - 42 Fiorino S, Bacchi-Reggiani ML, Visani M, Acquaviva G, Fornelli A, Masetti M, Tura A, Grizzi F, Zanello M, Mastrangelo L, Lombardi R, Di Tommaso L, Bondi A, Sabbatani S, Domanico A, Fabbri C, Leandri P, Pession A, Jovine E, de Biase D. MicroRNAs as possible biomarkers for diagnosis and prognosis of hepatitis B- and C-related-hepatocellular-carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3907-3936 [PMID: 27099435 DOI: 10.3748/wjg.v22.i15.3907]
 - 43 Tian Z, Jiang H, Liu Y, Huang Y, Xiong X, Wu H, Dai X. MicroRNA-133b inhibits hepatocellular carcinoma cell progression by targeting Sirt1. *Exp Cell Res* 2016; 343: 135-147 [PMID: 27090017 DOI: 10.1016/j.yexcr.2016.03.027]
 - 44 Xie BH, He X, Hua RX, Zhang B, Tan GS, Xiong SQ, Liu LS, Chen W, Yang JY, Wang XN, Li HP. Mir-765 promotes cell proliferation by downregulating INPP4B expression in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2016; 16: 405-413 [PMID: 27062697 DOI: 10.3233/CBM-160579]
 - 45 Zheng Z, Liu J, Yang Z, Wu L, Xie H, Jiang C, Lin B, Chen T, Xing C, Liu Z, Song P, Yin S, Zheng S, Zhou L. MicroRNA-452 promotes stem-like cells of hepatocellular carcinoma by inhibiting sox7 involving wnt/ β -catenin signaling pathway. *Oncotarget* 2016 Apr 5. [Epub ahead of print] [PMID: 27058905 DOI: 10.18632/oncotarget.8584]
 - 46 Wang W, Zhang H, Wang L, Zhang S, Tang M. miR-613 inhibits the growth and invasiveness of human hepatocellular carcinoma via targeting DCLK1. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 473: 987-992 [PMID: 27049311 DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.003]
 - 47 Zhou X, Zhu HQ, Ma CQ, Li HG, Liu FF, Chang H, Lu J. MiR-1180 promoted the proliferation of hepatocellular carcinoma cells by repressing TNIP2 expression. *Biomed Pharmacother* 2016; 79: 315-320 [PMID: 27044843 DOI: 10.1016/j.biopha.2016.02.025]
 - 48 He S, Hu XW, Wang D, Han LF, Zhang DC, Wei C. Accuracy of microRNAs for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016 Mar 23. [Epub ahead of print] [PMID: 27016891 DOI: 10.1016/j.clinre.2016.02.001]
 - 49 Zhou L, Qu YM, Zhao XM, Yue ZD. Involvement of miR-454 overexpression in the poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 825-829 [PMID: 27010136]
 - 50 Li Y, Wang X, He B, Cai H, Gao Y. Downregulation and tumor-suppressive role of XPO5 in hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Biochem* 2016; 415: 197-205 [PMID: 27000860 DOI: 10.1007/s1100-016-2692-3]

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

