

Progress in the Correlation between Minimal RNA and Hepatocellular Carcinoma

Chao Lu¹ Hong Yang^{2*}

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

2. The People's Hospital of the Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot, Inner Mongolia, 010059, China

Abstract

Hepatocellular carcinoma is a highly fatal liver cancer, and its occurrence mechanism is still not fully understood. Small RNA (miRNA) is a class of non-coding RNA of about 20~25 nucleotides in length, and it is a molecule that plays an important role in the regulation of gene expression. The miRNA can bind to the target gene mRNA and reduce the expression of the target genes by RNA-induced cleavage or translation inhibition mediated by the silencing complex (RISC). Recently, minute RNA (miRNA) has been widely studied as a novel type of non-coding RNA molecule. A large number of studies have shown that miRNA is involved in the occurrence, progression, outcome and other pathological processes of HCC. It has important roles in regulating the proliferation, apoptosis, invasion and metastasis of HCC cells. This paper makes a brief review of the function and function of tiny RNA (miRNA) in HCC, in order to contribute to the diagnosis and treatment of clinical work.

Keywords

microRNA; hepatocellular carcinoma; diagnosis; treatment; prognosis; drug resistance

微小 RNA 与肝细胞癌相关性研究进展

卢超¹ 杨宏^{2*}

1. 内蒙古医科大学研究生院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

2. 内蒙古自治区人民医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010059

摘要

肝细胞癌是一种高度致死性的肝癌, 其发生机制仍未完全清楚。微小RNA (miRNA) 是一类长度约为20~25个核苷酸的非编码RNA, 是一种在基因表达调控中起到重要作用的分子。miRNA可与靶基因mRNA结合, 通过RNA诱导沉默复合物 (RISC) 介导的剪切或翻译抑制, 降低靶基因的表达。近年来, 微小RNA (miRNA) 作为一种新型的非编码RNA分子, 已被广泛研究。已有大量研究表明: miRNA参与了HCC的发生, 进展, 结局等病理过程。对肝癌细胞增殖、凋亡、侵袭和转移等方面有着重要的调控作用。论文就微小RNA (miRNA) 在HCC中功能、作用等研究发现做简要综述, 以期有助于临床工作的诊疗。

关键词

微小RNA; 肝细胞癌; 诊断; 治疗; 预后; 耐药

1 引言

肝细胞癌 (HCC) 是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率和死亡率在全球不断上升, 是全球第二大肿瘤死亡原因^[1]。目前, 手术仍然是治疗肝细胞癌的主要方法, 但术后5年复发风险高达70%, 复发多发生在切除后的前2年内。这种早期复发常由肿瘤的侵袭和转移引起^[2] and ultrasonography every 6 months is recommended. Surveillance

with ultrasonography allows diagnosis at early stages when the tumour might be curable by resection, liver transplantation, or ablation, and 5-year survival higher than 50% can be achieved. Patients with small solitary tumours and very well preserved liver function are the best candidates for surgical resection. Liver transplantation is most beneficial for individuals who are not good candidates for resection, especially those within Milano criteria (solitary tumour ≤ 5 cm and up to three nodules ≤ 3 cm).

由于肝癌患者在早期通常没有明显症状, 大多数患者在确诊时已经达到晚期, 放射治疗和化疗主要用于晚期肝癌患者, 但其疗效仍然不尽如人意, 而且常常伴随着严重的不良反应。近年来, 随着分子生物学的发展, 靶向治疗成为治疗肝癌的新方向。靶向治疗通过针对肝癌细胞的特定分子靶点,

【作者简介】卢超 (1998-), 男, 中国内蒙古巴彦淖尔人, 硕士, 从事肿瘤学研究。

【通讯作者】杨宏 (1979-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师 (正高), 从事肿瘤学研究。

抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移等生物学行为,从而达到治疗的效果。然而,靶向治疗的疗效仍然存在不稳定性和副作用等问题。因此,深入研究肝癌的发生和发展机制对于预防和治疗肝癌,以及提高患者的预后具有至关重要的意义。

2 微小 RNA 在肝细胞癌发生发展中的作用

肝细胞癌(HCC)的发病机制十分复杂,涉及多种分子水平的异常改变,目前肝细胞癌确切的发病机制仍不清楚。多种研究表明 miRNA 的失调参与了肝细胞癌发生发展的全过程。WANG^[1]等研究表明 miR-20a-5p 在 HCC 组织中显得高表达, miR-20a-5p 的过表达载体外显著促进 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭并抑制细胞凋亡。进一步证明了过表达 miR-20a-5p 抑制了 RUNX3 的表达,从而激活下游 EMT 信号并促进细胞增殖、迁移和侵袭。同时另一项研究也表明^[4] HCC 细胞分泌的外泌体 miR-452-5p 可通过靶向 TIMP3 诱导 M2 型巨噬细胞极化,从而促进 HCC 进展。在研究肝细胞癌发生发展的过程中,大量的研究发现了,一些 miRNA 会抑制肝细胞癌的发生发展。例如, LI 等研究发现 miR-378a-3p 的表达水平在 HCC 中呈下降趋势,并与 PD-L1 水平呈负相关。miR-378a-3p 通过调节 PD-L1 和 STAT3 的表达水平,从而抑制肝细胞的发生。故 miR-378a-3p 可能成为肝细胞癌治疗的潜在靶点。综上所述, miRNA 在 HCC 的发生和发展中发挥着重要的作用,其异常表达与 HCC 的发生和进展密切相关。对 miRNA 在 HCC 中的作用和机制的深入研究将有助于开发新的靶向治疗策略和提高 HCC 患者的生存率。

3 微小 RNA 作为肝细胞癌诊断和筛查的生物标志物

目前,肝癌的死亡率不断上升的原因之一就是大部分患者在就诊时已处于晚期。肝癌的早期诊断非常的困难,是因为它在早期通常没有明显的症状,因此很难被发现。一般情况下,肝癌在早期可能只表现为轻微的不适感或消化不良,这些症状并不明显,容易被忽略或误认为是其他疾病的表现。此外,肝癌的早期诊断也受到技术限制的影响。传统的诊断方法如肝功能检查、超声等对于早期肝癌的检测率较低,而其他一些高灵敏度的检测方法,如 CT、MRI 等,虽然能够提高早期检测率,但是其成本较高,不适合大规模筛查。目前临床常用的筛查分子是甲胎蛋白(AFP),但由于 AFP 等常用指标在 HCC 早期诊断中的准确性不足,大多数 HCC 患者确诊时已处于极晚期。因此,迫切需要新的具有高灵敏度和特异性的无创性生物标志物用于早期 HCC 诊断。近年来,越来越多的研究表明, miRNAs 可以作为肝细胞癌的生物标志物且 miRNAs 具有可在包括血清、外泌体、凋亡小体等稳定存在的特性,故 miRNAs 用于肝细胞癌的早期诊断和筛查。国外一项研究表明: miRNA-96-5p 和 miRNA-99a-5p 联合 AFP 诊断 HCC 的敏感性和特异性均

提高。此外,血清水平与肿瘤大小和转移有关。提示血清 miRNA96-5p 和 miRNA-99a-5p 可作为诊断 HCC 的无创性生物标志物。YANG 等人研究表明 HCC 患者血清外泌体中 miR-370-3p 低表达, miR-196a-5p 高表达。血清外泌体 miR-370-3p 和 miR-196a-5p 与 HCC 患者肿瘤大小、肿瘤分级、TNM 分期、预后及肝功能指标相关。过表达 miR-370-3p 或沉默 miR-196a-5p 可抑制 Huh-7 肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移。日后,随着分子生物学的日益发展,人们对 miRNA 研究的更加深入,相信越来越多体液中用于诊断早期肝细胞癌的 miRNA 会被发现和应用,成为无创、快捷的早期肝癌诊断生物标志物。

4 微小 RNA 与肝癌治疗的关系

目前,肝细胞癌的治疗手段包括手术治疗、局部治疗、肝移植、药物治疗等方式。由于肝细胞癌的高度异质性及复杂的免疫微环境,总体的治疗效果仍不能令人满意,因此,寻找肝细胞癌新的治疗靶点是至关重要的。近年来,随着人们对 miRNAs 研究的深入,发现 miRNAs 可能是肝细胞癌潜在的治疗靶点。肝细胞癌的发生往往伴随着免疫微环境的失衡:其中调节性 T 细胞(Tregs)在肿瘤内的积累,这抑制了抗肿瘤免疫。LIU 等研究发现 microRNA-15a/16-1 能够削弱肝脏 Tregs 的积累并增加 CTLs。发现了 microRNA-15a/16-1 在两个小鼠模型中促进了 HCC 的退化,削弱了 Tregs 在肝脏中的富集,并增加了肝脏 CTLs。其具体机制为 microRNA-15a/16-1 通过破坏 CCL22 介导的 KC 和 Treg 之间的通信来减轻免疫抑制。这提示了 microRNA-15a/16-1 可能作为一个新的靶点治疗肝细胞癌(HCC)。GUO 等研究发现 miRMTCO3P38 在肝癌组织中表达下调并且与肝癌患者的总生存期显著相关。其具体的机制为: miR-MTCO3P38 通过抑制 PTTG1 间接调控 Myc 靶通路。STAT3 作为转录因子促进 PTTG1 的转录, miRMTCO3P38 通过结合其 30-非翻译区下调 STAT3 的表达。随着这类新 miRNA 的发现,可能为肝细胞癌的治疗提供更多的靶点。另一项由 HU HCC is the fourth leading cause of cancer-related deaths worldwide. MicroRNAs (miRNAs 等开展的经典研究发现: miR-342-3p 可显著减少肝癌细胞的增殖、迁移和集落形成。他们确定了一群羧酸转运蛋白 1(MCT1)是 miR-342-3p 在肝细胞癌中的真实靶标, miR-342-3p 的肿瘤抑制作用部分通过调节 MCT1 的乳酸转运功能来执行。人为的增加 miR-342-3p 可显著减少肝癌细胞的增殖、迁移和集落形成。进一步加强 miR-342-3p 作为有效的肿瘤抑制因子的研究为 miRNA 介导的减缓肝细胞癌发展开辟了治疗途径。

5 微小 RNA 与肝癌药物耐药的关系

肝癌治疗药物主要包括多种分子靶向药物,如索拉非尼、仑伐替尼等,以及传统的化疗药物,如氟尿嘧啶、铂类药物等。近几年来,随着免疫药物在实体瘤方面的应用,免

疫检查点抑制剂也逐步应用到了肝细胞癌的治疗中。然而，由于肝细胞癌的异质性及其复杂的肿瘤微环境，大部分患者在治疗的过程中会出现不同程度的耐药，从而出现疾病进展，严重地影响了患者的预后。多项研究表明 miRNAs 可以介导肝细胞癌对药物的耐药：WU 等研究发现 miR-124-3p.1 下调与接受根治性手术的 HCC 患者早期复发和 HCC 细胞系对索拉非尼的耐药性相关。他们证明了 miR-124-3p.1 能够维持 FOXO3a（一个重要的细胞应激转录因子）的去磷酸化和乙酰化状态，导致 FOXO3a 核定位和增强了索拉非尼诱导的细胞凋亡。SHAO 等人在体内外证明了 miR-10b-3p 是索拉非尼耐药细胞系中发现的最显著下调的 miRNA 之一，同时 miR-10b-3p 表达更高的患者有着更高的生存期，其具体机制为 miR-10b-3p 能够增强由索拉非尼诱导的细胞凋亡。另一项由 XU 等开展的实验表明，在乐伐替尼治疗 LR-HCC 细胞的过程中会发生 c-Met 的表达和磷酸化增加，c-Met 抑制增强了乐伐替尼抑制 LR-HCC 细胞的作用。而人为的添加 miR-128-3p 模拟物抑制 LR-HCC 细胞增殖并诱导其凋亡，增强乐伐替尼在细胞培养和动物模型中的作用。并通过进一步研究发现其具体机制可能是 miR-128-3p 和 c-Met 通过调节 Akt 介导的凋亡通路和 ERK（细胞外信号调节酶）调节细胞周期进程参与乐伐替尼耐药机制。总之，肝细胞癌的药物对于患者的生存至关重要，然而，肝癌对药物的耐药性却给治疗带来了极大的挑战。因此，深入探究 miRNA 在肝癌耐药中的作用机制，有助于寻求新的治疗策略，从而提高患者的生存期。

6 微小 RNA 与肝细胞癌预后的关系

目前在临床中用于判断肝细胞癌预后指标的有：Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) 分期系统、Child-Pugh 分级系统、患者对治疗的反应、Alpha-fetoprotein (AFP) 水平以及患者的肝功能和全身状态水平。尽管现有的这些预后指标在临床上有广泛的应用，但它们仍然存在一些缺点：如 AFP 是肝癌诊断中最常用的标志物之一，但其缺点在于其灵敏度和特异度都不是非常高，而且其水平受到许多生理和病理因素的影响。因此，寻找新的能够预测肝细胞癌患者预后指标的分子至关重要。近年来研究发现，miRNA 与肝细胞癌 (HCC) 的发生和预后密切相关。由 SUN 等人开展的研究表明 hsa-miR-3180 的高表达与 TNM 分期呈正相关，此外，在 TNM 分期 III-IV、多个结节，或有微血管侵犯的肿瘤中，hsa-miR-3180 的表达有显著差异。这表明 hsa-miR-3180 可能成为判断肝细胞癌预后的指标。CHEN 等人建立了一个由 5 个与血管侵犯相关的 miRNA (hsa-miR-126-3p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-15a-5p, hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-199a-5p) 构成的预后模型。能够更准确地预测肝细胞癌患者的生存期和无进展生存期。该预后模型可以为肝细胞癌患者的个体化治疗提供指导，并为开发相关治疗策略提供新的思路。

综上，miRNAs 已在肝细胞癌预后评估中显示了良好的应用前景，由于 miRNA 参与的调节网络复杂，仅仅使用 miRNA 可能无法完全反映出肝细胞癌预后的复杂机制且 miRNA 作为预测指标的研究尚处于早期阶段，需要更多的临床验证和长期随访研究来进一步验证其可靠性和稳定性。

7 结语与展望

在肝细胞癌治疗方面，miRNA 作为一种新的调节因子，已经被广泛研究。通过深入了解 miRNA 在肝癌发生、发展和治疗中的作用机制，我们可以更好地理解肝癌的病理生理学过程，并为肝癌的治疗提供新的思路和策略。虽然 miRNA 在肝癌的发展、诊断、治疗、耐药、预后等方面显示出了巨大的潜力，但仍存在一些不足。第一，miRNA 的多样性和复杂性使得它们的研究和解释存在挑战。第二，在 miRNA 的诊断和治疗应用方面，标准化和可靠性方面仍然存在问题，需要进一步改进和优化。此外，肝癌患者的个体差异和 miRNA 在不同病理状态下的表达变化，也给 miRNA 在预后评估和治疗监测方面带来了一定的挑战。

另外，miRNA 在肝癌耐药中的机制尚未完全清晰，目前的研究仍需更加深入。此外，目前针对 miRNA 的治疗策略主要是通过 miRNA 模拟剂和拮抗剂来实现，但这些药物的安全性和有效性仍需要进一步研究和验证。最后，miRNA 的研究仍存在一定的局限性，主要集中在体外和小鼠模型实验上，缺乏临床实践的证明。因此，需要更多的临床研究来验证 miRNA 在肝癌中的应用潜力和疗效。未来，随着对 miRNA 机制的深入研究和技术的不断进步，miRNA 有望成为肝癌个体化治疗的新靶点，为患者提供更加有效的治疗方案，使肝癌治疗水平得到进一步提升。同时，miRNA 研究还需要不断深入，解决实际应用中的技术难题，提高其在肝癌治疗中的准确性和可靠性。综上所述，miRNA 在肝细胞癌研究中的应用前景十分广阔，值得我们持续关注和探索。

参考文献

- [1] Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries-PubMed[EB/OL]. [2023-04-26]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>.
- [2] Forner A, Llovet J M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Lancet* (London, England), 2012,379(9822):1245-1255.
- [3] Wang X, Wei P, Yang L, et al. MicroRNA-20a-5p regulates the epithelial-mesenchymal transition of human hepatocellular carcinoma by targeting RUNX3[J/OL]. *Chinese Medical Journal*, 2022,135(17): 2089-2097.
- [4] Zongqiang H, Jiapeng C, Yingpeng Z. Exosomal miR-452-5p Induce M2 Macrophage Polarization to Accelerate Hepatocellular Carcinoma Progression by Targeting TIMP3[J/OL]. *Journal of Immunology Research*, 2022,1032106.