

# 非编码 RNA 在肝癌化疗耐药中的作用机制最新研究进展

雷昕, 李志兰, 卢凌鹏, 蒋秀娣 (上海中医药大学附属第七人民医院医学检验科, 上海 200137)

**摘要:** 肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是导致癌症相关死亡的第四大原因, 仅次于肺癌、结直肠癌和胃癌。目前, 化疗耐药是临床治疗肝癌患者的主要难题, 也是导致患者预后不佳和高复发率的主要原因。肝癌耐药发生有多种因素, 机制复杂。近年来研究显示, 非编码核糖核酸 (non-coding RNA, ncRNA) 与肝癌化疗耐药有着密切关系, 通过调控靶基因的表达和蛋白质的翻译, 影响肝癌的发生、转移和预后, 有望成为肝癌治疗的标志物和潜在的药物治疗靶点。因此, 该文就几种常见的 ncRNAs, 包括长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, LncRNAs), 微小 RNA (microRNAs) 和转运 RNA (transfer RNA, tRNAs), 在肝癌化疗耐药的分子机制和研究进展方面作一综述, 为解决肝癌化疗耐药问题提供新思路。

**关键词:** 非编码核糖核酸; 肝细胞癌; 化疗; 耐药机制

**中图分类号:** R735.7; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 02-198-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.036

## Latest Research Progress of the Mechanism of Non-coding RNA in Chemoresistance of Hepatocellular Carcinoma

LEI Xin, LI Zhilan, LU Lingpeng, JIANG Xiudi (Department of Clinical Laboratory, Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China)

**Abstract:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fourth leading cause of cancer-related death, following lung cancer, colorectal cancer and gastric cancer. Chemoresistance is currently the major challenge in clinical treatment of HCC patients, and it is also the primary cause of the poor prognosis and high recurrence rate of patients. There are multiple factors and complex mechanisms in the occurrence of HCC drug resistance. Recent research has shown that non-coding RNA (ncRNA) is closely related to HCC chemoresistance. By regulating the expression of target genes and protein translation, ncRNA affects the occurrence, metastasis, and prognosis of HCC and is expected to become a therapeutic biomarker and potential drug therapeutic target for HCC. Therefore, this study reviews several common ncRNAs, including long non-coding RNAs (LncRNAs), miRNAs and transfer RNA (tRNAs), in the molecular mechanisms and research progress of HCC chemoresistance, providing new ideas for solving the problem of HCC chemoresistance.

**Keywords:** non-coding RNA; hepatocellular carcinoma; chemotherapy; resistance mechanism

### 1 前言

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是一种常见且高度恶性的肿瘤, 在全球范围内的发病率和死亡率较高。对于晚期不可手术切除的 HCC 患者来说, 化疗仍然是最佳选择。然而, 获得性耐药是晚期 HCC 患者临床治疗中的主要问题和致命弱点, 会导致复发和转移, 从而影响患者预后<sup>[1]</sup>。因此, 探索 HCC 化疗耐药的潜在生物标志物及其作用机制对于提高 HCC 早期诊断率和有效治疗至关重要。肝癌耐药机制复杂且尚不明确。近年来, 随着高通量测序技术的发展, 人们发现一类不编码蛋白质的 RNA 即非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA), 包括长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, LncRNAs), 微小 RNAs (microRNAs, miRNAs), 转

运 RNAs (transfer RNAs, tRNAs) 以及其他类型的小 RNAs, 这些 ncRNAs 参与调控靶基因的表达和蛋白质的翻译, 其异常表达与肿瘤的发生、进展和耐药密切相关<sup>[2]</sup>。目前, 研究表明多种 ncRNAs 在肝癌细胞、组织或血清中异常表达, 参与肝癌细胞的凋亡、增殖、侵袭等生物学功能, 在 HCC 的发生、转移和预后中起着重要作用<sup>[3]</sup>。随着对 ncRNAs 与 HCC 发病机制的深入研究, 越来越多的数据表明 ncRNAs 与 HCC 化疗耐药有着密切关系, 有望成为 HCC 治疗的标志物和潜在的药物治疗靶点<sup>[4]</sup>。本文将综述国内外研究, 探讨 ncRNAs 参与肝癌化疗耐药的作用机制和最新研究进展, 为解决 HCC 化疗耐药提供新的思路。具体机制见表 1。

**基金项目:** 上海市浦东新区卫生健康委员会重要薄弱学科: 检验与病理学 (PWZbr2022-08); 浦东新区科技发展基金事业单位民生科研专项项目 (PKJ2023-Y02); 上海中医药大学附属第七人民医院人才培养计划 (项目编号 XX2022-03) 资助。

**作者简介:** 雷昕 (1996-), 女, 硕士, 检验技师, 研究方向: 检验医学, 抗肿瘤药物耐药机理, E-mail:leixin15957772949@163.com。

**通讯作者:** 蒋秀娣 (1973-), 女, 本科, 主任技师, 研究方向: 分子生物学、消化系统肿瘤的发病机理, E-mail:1981294934@qq.com。

表 1 ncRNAs 在肝癌化疗耐药中的研究情况

分子机制	药物	非编码 RNAs 类型	表达水平	基因和通路	参考文献
上皮间充质转化	索拉菲尼	LncRNA POIR	↑	miR-182-5p	[7]
		LncRNA H19	↑	miR-675	[8]
		LncRNA SNHG3	↑	miR-128/CD151	[9]
凋亡和自噬	阿昔替尼	LINC00467	↑	miR-509-3p/PDGFR	[10]
	索拉菲尼	LncRNA HANR	↑	miR-29b/ATG9A	[11]
	阿霉素	LncRNA PDIA3P1	↑	miR-125/124-TRAF6	[12]
多重耐药	奥沙利铂	LncRNA MALAT1	↑	miR-3129-5p/Nova1	[13]
		LncRNA NR2F1-AS1	↑	miR-363/ABCC1	[15]
		LncRNA MALAT1	↑	HIF-2a-MALAT1-miR-216b	[16]
血管生成	索拉菲尼	LncRNA HOTAIR	↓	TGF - β 1/HOTAIR/miR -145	[17]
		miR-486-3p	↓	FGFR4 and EGFR	[22]
		miR-32-5p	↑	PI3K/Akt	[23]
免疫逃逸	索拉菲尼	miR-375	↓	PDGFC	[24]
		miR-23a-3p	↑	PTEN-PI3K/AKT	[25]
		miR-122	↓	MCP-1	[26]
肿瘤细胞恶性行为	紫杉醇	miR-889	↑	MICB	[27]
		miR-451a	↓	ADAM10	[29]
		miR-212-3p	↓	ZEB2	[30]
预后	阿霉素	miR-520c-3p	↓	CDK2、LEF1、Mcl-1、P53	[31]
		miR-149-5p	↓	MMP9	[32]
		tRNA-Lys-CUU	↑	KARS	[36]
肿瘤干细胞	/	tRNA-ValTAC-3 tRNA-GlyTCC-5	↑	/	[37]
		tRNA-ValAAC-5	↑	/	[37]
		tRNA-GluCTC-5	↑	/	[37]
进展	/	Gly-tRF	↑	NDFIP2/AKT	[39]
		5'tRF-Gly	↑	CEACAM1	[40]
进展	/	5'-tiRNA-Gln	↓	EIF4A1	[41]

2 LncRNAs 与 HCC 化疗耐药

LncRNAs 是一类长度超过 200nt 但不会编码蛋白质的 RNAs，在包括转移、增殖、侵袭、血管生成和药物敏感性等生物调控方面发挥了重要作用。LncRNAs 的异常表达几乎是所有类型癌症及其相关并发症的共同特征 [5]。最近研究发现多种 LncRNAs 在 HCC 中异常表达，并与 HCC 复发和化疗耐药密切相关，是 HCC 发展过程中必不可少的调控因子 [6]。异常表达的 LncRNAs 可以通过调控上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)，细胞凋亡和自噬以及药物转运体的表达来发挥重要作用，从而影响 HCC 的化疗耐药性。

2.1 LncRNAs 调控 EMT 进程 研究表明 EMT 在 HCC 的发生、转移复发和化疗耐药中具有重要

作用，已经证实 LncRNA-POIR，LncRNA H19 和 LncRNA SNHG3 可以调节 HCC 中的 EMT 进程，进而影响对药物的敏感性。在 HCC 中，LncRNA POIR [7] 的表达与索拉菲尼敏感性呈负相关。它通过靶向 miR-182-5p 促进 HCC 细胞中的 EMT 进展，导致 HCC 细胞对索拉菲尼产生耐药。因此，敲除 LncRNA POIR 可能成为治疗 HCC 的潜在靶点。类似地，与相邻正常组织相比，致癌因子 LncRNA H19 [8] 在 HCC 组织中表达增加，并与索拉菲尼耐药相关，通过敲除 LncRNA H19 降低 miR-675 水平，可以抑制 HCC 中的 EMT，从而增强 HCC 细胞对药物索拉菲尼的敏感性。此外，研究发现 LncRNA 核仁小分子 RNA 宿主基因 3 (SNHG3) 在高转移性 HCC 细胞中的表达显著升高，并与患者低生存

率相关<sup>[9]</sup>。LncRNA SNHG3 作为 miR-128 的海绵，竞争性上调 CD151 的表达，而 CD151 能够调控 HCC 中 EMT 过程，从而影响 HCC 细胞对索拉菲尼的敏感性。因此，LncRNA SNHG3 很可能通过调控 CD151 介导的 EMT 来诱导 HCC 对索拉菲尼的耐药性。

**2.2 LncRNAs 调控细胞凋亡和自噬途径** 研究发现，许多 LncRNAs 可以通过调控细胞凋亡和自噬途径来调节 HCC 对药物的耐药性。其中，非蛋白编码 RNA 467 (LINC00467) 在 HCC 中被发现具有致癌作用，并且其表达水平升高<sup>[10]</sup>。在功能上，LINC00467 可以保护 HCC 细胞免受阿西替尼诱导的细胞凋亡，从而促进 HCC 的进展。在机制上，LINC00467 作为 miR-509-3p 的海绵，增强 HCC 细胞中血小板源性生长因子受体 A 抗体 (platelet derived growth factors receptors A, PDGFRA) 的表达，增加 HCC 细胞对阿西替尼的耐药性。而敲除 LINC00467 基因后发现 HCC 细胞的凋亡率增加，并延缓了动物模型中 HCC 肿瘤的生长。因此 LINC00467/miR-509-3p/PDGFRA 这一通路在 HCC 对阿西替尼的耐药性中发挥了重要作用。另一研究表明 LncRNA 肝细胞癌相关的非编码 RNA (HANR) 在索拉菲尼耐药的 HCC 细胞和组织中表达上调，其通过上调 miR-29b 的表达，抑制 ATG9A 的水平，进而诱导 HCC 细胞发生自噬来降低对索拉菲尼的化疗敏感性，从而发挥耐药性，这为自噬诱导的索拉菲尼耐药提供了新的视角<sup>[11]</sup>。另外，LncRNA 蛋白二硫化异构酶家族成员 3 假基因 1 (PDIA3P1) 可以通过激活 NF- $\kappa$ B 通路，增强抗凋亡信号，保护 HCC 细胞免受阿霉素作用引起的凋亡，增加其对阿霉素的化疗耐药性<sup>[12]</sup>。体内肿瘤实验证明沉默 PDIA3P1 的表达可以抑制肿瘤异种移植物的生长。类似地，在阿霉素耐药的 HCC 组织和细胞中，LncRNA 转移相关肺腺癌转录本 1 (MALAT1) 表达上调，而沉默 LncRNA MALAT1 后促进 HCC 细胞凋亡，增加对阿霉素的敏感性<sup>[13]</sup>。Noval 作为肿瘤致癌基因与 HCC 不良预后相关。在阿霉素耐药的细胞和组织中发现 LncRNA MALAT1 通过 miR-3129-5p 来诱导 Noval 的表达，进而促进 HCC 对阿霉素耐药。

**2.3 LncRNAs 调控药物转运体表达** 多药耐药 (multiple drug resistant, MDR) 的主要原因是膜内药物转运体的增加，导致抗癌药物流失，从而影响药物在细胞中的积累。其中，ATP 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运蛋白的上调是导致耐药细胞药物代谢异常最常见的原因<sup>[14]</sup>。研究发现，LncRNA NR2F1-AS1 在奥沙利铂耐药的 HCC 组织和细胞中

表达上调。LncRNA 核受体亚族 2F 组成员 1 反义 RNA (NR2F1-AS1) 作为 miR-363 海绵，通过提高耐药基因 ABCC1 的表达，增强对奥沙利铂的耐药<sup>[15]</sup>。此外，NR2F1-AS1 还促进了奥沙利铂耐药 HCC 细胞的增殖、迁移等恶性行为。相反，敲除 NR2F1-AS1 后，奥沙利铂的耐药性显著逆转。另一项研究发现，LncRNA MALAT1 作为癌基因在 5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 耐药的 HCC 细胞中表达上调，通过靶向 miR-216b 诱导自噬调控 HCC 的多重耐药性 (multi drug resistance, MDR)。沉默 MALAT1 可以降低 5-FU 耐药细胞的半抑制浓度 (IC<sub>50</sub>)，增强对 5-FU 的化疗敏感性。该研究首次揭示 HIF-2 $\alpha$ -MALAT1-miR-216b 轴在 HCC 发生 MDR 过程中的重要作用<sup>[16]</sup>。此外，研究发现 LncRNA HOX 转录反义 RNA (HOTAIR) 通过抑制 miR-145 的表达来增加 MDR 相关蛋白，P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 和乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, Bcrp) 的表达，进而导致 HCC 细胞对伊马替尼产生耐药。这一发现揭示了 HOTAIR 在 HCC 中介导 MDR 的新机制，为肝癌治疗的改进提供了新的思路<sup>[17]</sup>。

以上结果证明了一组可以通过调节 HCC 中 EMT 过程、细胞凋亡和自噬以及药物转运体的表达来调控 HCC 化疗耐药的 LncRNAs。这表明 LncRNAs 在多种生物途径中发挥作用，尤其是作为 miRNA 的海绵体起到重要作用，但与 miRNA 的具体分子机制仍需进一步研究。

### 3 miRNAs 与 HCC 化疗耐药

miRNAs 是一种不编码蛋白 RNA 的短小内源性分子，它们可以与靶基因的 3' 非翻译区结合，并在转录后水平调控 mRNA 的降解和/或翻译抑制。miRNAs 广泛参与多种生物过程，包括癌症的转移、增殖和耐药。它们既可以作为肿瘤抑制因子，也可以作为肿瘤促进因子，在癌症中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。多项研究表明，多种 miRNAs 在 HCC 中异常表达，可促进 HCC 细胞的增殖、转移、侵袭和耐药。其中一些与耐药相关的 miRNAs 还可以预测 HCC 患者的总生存期。异常表达的 miRNAs 可以通过调控肿瘤血管生成、介导免疫逃逸和促进细胞恶性行为的发生，从而诱导 HCC 化疗耐药<sup>[19-20]</sup>。

**3.1 miRNAs 调控血管生成** 异常的血管生成是 HCC 发生和发展的一个重要特征。通过生成新的血管，满足肿瘤氧气和营养的需求，并且通过血液循环将肿瘤细胞扩散到其他器官，加剧肿瘤的进展。已经证实，miRNAs 在肿瘤血管生成的过程中扮演着关键角色<sup>[21]</sup>。研究表明，在 HCC 细胞中外源性表达 miR-486-3p 后，可以通过靶向成纤维细胞生

长因子受体4(FGFR4)和表皮生长因子受体(EGFR)的表达进而抑制血管生成,从而减少对索拉菲尼的耐药性。同时在动物模型中,过表达 miR-486-3p 后可以显著抑制肿瘤的生长<sup>[22]</sup>。此外,研究发现 miR-32-5p 作为肿瘤促进因子,在 5-FU 肝癌耐药株中的表达显著增加,并且与 HCC 患者的不良预后呈正相关。机制研究表明,miR-32-5p 通过激活 PI3K/Akt 通路促进上皮-间充质转化和血管生成,从而导致肝癌细胞对 5-FU 的耐药<sup>[23]</sup>。与此相反,作为肿瘤抑制因子的 miR-375 在索拉菲尼耐药的 HCC 细胞中表达降低。miR-375 通过直接靶向血小板源性生长因子 C(PDGFC) 抑制 HCC 血管的生成<sup>[24]</sup>。体外研究还证实了 miR-375 在裸鼠肝癌移植瘤中通过靶向 PDGFC 抑制肿瘤血管生成的作用。这项研究证实了 miR-375 在抑制肝癌诱导的血管生成方面的作用,为克服索拉菲尼耐药提供了一种潜在的治疗策略。

**3.2 miRNAs 介导免疫逃逸** HCC 肿瘤细胞能够通过逃避免疫监视而导致化疗失败和耐药,其中 miRNAs 在调节 HCC 细胞逃避抗肿瘤免疫和免疫微环境中起着重要作用。在 HCC 组织中,miR-23a-3p 的表达与患者预后呈负相关。miR-23a-3p 可以通过抑制磷酸酶和紧张素同源物(PTEN)的表达来激活巨噬细胞中磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B(AKT)通路,上调程序性死亡受体(PD-L1)的表达,导致 T 细胞凋亡,从而抑制 T 细胞功能<sup>[25]</sup>。这项研究为了解 HCC 细胞逃避抗肿瘤免疫的机制提供了新的线索。研究报道在 HCC 疾病的发展和治疗的免疫微环境的作用至关重要。研究发现,miR-122 作用于 HCC 细胞后,在体外可降低 HCC 细胞活力,增加细胞凋亡<sup>[26]</sup>。同时,在免疫能力强的同源肝癌小鼠模型中,miR-122 可以通过调节 HCC 中抗肿瘤细胞因子的水平,影响免疫微环境,从而抑制 Hepa1-6 肿瘤的生长。与超声靶向微泡破坏技术(UTMD)联合处理后,miR-122 可以传递激活局部和系统免疫反应,提高肝癌联合治疗的效果。另外,研究发现 miR-889 是一种靶向主要组织相容性复合体 I 类链相关基因 B(MICB)的新型 miRNA,在 HCC 细胞中过表达 miR-889 会降低 NK 细胞引起产生的细胞毒性。然而,在同时过表达 MICB 和添加组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂后,这种现象是可以逆转的<sup>[27]</sup>。总的来说,在 HCC 细胞中上调 miR-889 可以降低 HCC 细胞对 NK 细胞溶解的敏感性,为以 NK 细胞为基础的抗肿瘤治疗提供潜在的靶点。

**3.3 miRNAs 促进细胞恶性行为的发生** miRNAs 在恶性肿瘤中通常会表达失调,研究显示失调的

miRNAs 会通过靶向下游信号靶点来促进肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭等恶性行为,从而降低对药物的敏感性并导致耐药性的产生<sup>[28]</sup>。miR-451a 作为癌基因在 HCC 细胞中低表达,并与患者预后不良相关。机制上,miR-451a 通过上调人解整合素样金属蛋白酶 10(ADAM10)的表达,促进肝癌细胞的周期过渡、增殖、迁移和侵袭,从而对紫杉醇产生耐药<sup>[29]</sup>。相反,高表达 miR-451a 后通过靶向 ADAM10 的表达逆转 HCC 细胞的恶性行为,从而为肝癌治疗提供新的靶点。同样地,miR-212-3p 通过直接靶向锌指 E-box 结合同源蛋白 2(ZEB2)来抑制 HCC 细胞的迁移和侵袭,从而降低对紫杉醇的耐药性<sup>[30]</sup>。与正常肝组织相比,HCC 组织和细胞中 microRNA-520c-3p 的表达水平降低。作为肿瘤抑制因子,microRNA-520c-3p 能够促进 HCC 细胞的增殖和迁移,同时抑制凋亡,降低 HepG2 细胞对阿霉素的敏感性<sup>[31]</sup>。进一步的机制研究表明,过表达 miR-520c-3p 后,可以通过降低与细胞增殖和迁移相关的细胞周期蛋白依赖性激酶 2(CDK2)、淋巴细胞增强结合因子 1(LEF1)和髓细胞白血病-1(Mcl-1)的表达,增加与凋亡相关的 p53 蛋白的表达,进而发挥抗肿瘤作用,从而解释 miR-520c-3p 与 HCC 化疗敏感性相关的分子机制。此外,研究还发现,M2 巨噬细胞通过降低 HCC 细胞中 miR-149-5p 的水平,增加基质金属蛋白酶 9(MMP9)的表达,促进 HCC 细胞的迁移和侵袭<sup>[32]</sup>。同时,在体内原位异种移植小鼠模型也证实了 miR-149-5p 可以直接靶向 MMP9,促进肿瘤的生长。这提示 M2 巨噬细胞/miR149-5P/MMP9 信号可能作为抑制 HCC 进展的新治疗方法。

上述总结了一组 miRNAs,它们通过调控多个靶点的表达,参与多种生物过程,如肿瘤血管生成、免疫逃逸和细胞恶性行为发生。这些 miRNAs 在 HCC 化疗耐药中发挥了重要作用。由于 miRNAs 对 HCC 细胞行为的广泛影响,它们在肝癌耐药中的作用也发挥深远。

#### 4 tRNAs 与 HCC 化疗耐药

tRNAs 是一种携带和传递氨基酸的小分子核糖核酸。它们由 70 ~ 90 个核苷酸组成的短链组成,形状类似三叶草。最近的研究表明,除了在氨基酸转运中起作用外,tRNA 还能通过调节细胞增殖、分化、凋亡和代谢等方式参与细胞生物学功能<sup>[33]</sup>。最近,tRNA 与肿瘤的关系逐渐引起人们的关注,并取得了一些显著进展。新发现的一组与癌症生物学相关的非编码 RNA 是 tRNA 的衍生物,根据切割位点的不同,可以分为 tRNA 衍生的小 RNA (tRNA-derived small RNAs, tsRNAs),tRNA 衍生的

RNA 片段 (tRNA-derived fragments, tRFs) 和 tRNA 衍生的应激诱导 RNA (tRNA-derived stress-induced RNAs, tiRNAs)<sup>[34]</sup>。研究表明, 这些 tRNA 衍生的片段可能与 HCC 的发生及耐药复发有关。

**4.1 tsRNAs 的表达水平影响 HCC 预后** tsRNAs 是一种新型的非编码 RNA, 在肿瘤生物学中被发现具有重要的调控作用。tsRNAs 可在多种体液和组织中检测到, 表达丰富, 修饰复杂且不易分解。因此, 与其他非编码 RNA 相比, 它们更加稳定, 并且在肿瘤研究中受到越来越多的关注<sup>[35]</sup>。近年来的研究表明, tsRNAs 的表达失调可能与 HCC 的发生及耐药复发有关。在 HCC 中, 高表达的 tRNA 衍生小片段 tRNA-Lys-CUU 与 HCC 晚期患者手术切除后的复发和不良预后密切相关。敲除赖氨酸-tRNA 合成酶 (KARS) 可以阻断赖氨酸成为 tRNA-Lys-CUU 的底物, 从而抑制 HCC 细胞的增殖和迁移。这表明在 HCC 患者治疗中, 向 tRNA-Lys-CUU 中注入赖氨酸的生物学过程具有重要的临床意义<sup>[36]</sup>。此外, 研究发现外泌体 tRNA 来源的小 RNA 也作为 HCC 患者诊断的生物标志物<sup>[37]</sup>。

**4.2 tRNA 碎片 (tRFs) 增强肿瘤干细胞样促进 HCC 发展** tRFs 是 tRNA 的衍生片段, 最近的研究发现它们与癌症生物学有关。在 HCC 组织中 tRFs 的长度均明显短于周围组织, 并且只在 HCC 中检测到高水平的 tRFs。这表明 tRFs 的逐渐缩短可能是早期发现肝脏疾病恶性进展的有用标志<sup>[38]</sup>。Gly-tRF 通过靶向 Nedd4 家族交互作用蛋白 2 (NDFIP2) 和激活 AKT 信号通路, 增强了肝癌干细胞样细胞特性, 在肝细胞癌中起到促进肿瘤的作用, 可能成为 HCC 的潜在治疗靶点<sup>[39]</sup>。此外, 研究还发现 5'tRF-Gly 在 HCC 中显著高表达, 且 5'tRF-Gly 的上调与肿瘤大小和肿瘤转移呈正相关。5'tRF-Gly 被认为是一种新的促瘤因子, 有可能成为 HCC 的潜在诊断性生物标志物或治疗靶点<sup>[40]</sup>。

**4.3 tiRNAs 抑制 HCC 进展相关的信号通路** 在 HCC 患者血清中, tRNA 衍生的 5'-tiRNA-Gln 的表达显著降低, 并且其水平与疾病进展有关。在 HCC 细胞中, 5'-tiRNA-Gln 过表达会抑制细胞的增殖、迁移和侵袭, 而敲低 5'-tiRNA-Gln 则会产生相反的效果<sup>[41]</sup>。具体机制上, 5'-tiRNA-Gln 通过与真核起始因子 4A-I (EIF4A1) 结合, 导致部分蛋白翻译被抑制。受抑制的下调蛋白包括迅速加速性纤维肉瘤蛋白家族 (ARAF)、细胞外调节蛋白激酶 (MEK1/2) 和信号转导与转录激活因子 3 (STAT3), 这些蛋白与 HCC 进展相关的信号通路受损。此外, 研究还发现, 5'-tiRNA-Gln 通过形成分子内 G-四重结构的序列来强结合 EIF4A1 并抑制翻译。临床上,

HCC 组织中 5'-tiRNA-Gln 表达水平与 ARAF, MEK1/2 和 STAT3 呈负相关。总之, 这些发现表明 5'-tiRNA-Gln 与 EIF4A1 相互作用, 在 HCC 中通过分子内 G-四重结构减少相关 mRNA 结合, 进而部分抑制蛋白翻译和 HCC 的进展。这些研究结果表明 tRNA 作为一种新型的非编码 RNA 在 HCC 中的作用越来越受到重视, 其在 HCC 耐药机制中的作用还需要进一步研究。

## 5 讨论

尽管 HCC 治疗在近年取得了显著进展, 但患者预后仍然较差, 主要原因有诊断晚、化疗失败、易复发以及缺乏有效的分子靶点。本综述指出异常表达的非编码 RNAs (ncRNAs) 参与肝癌细胞的多种恶性行为, 并通过多种机制调控 HCC 的进展和转移。然而, 在这些方面需要做进一步的研究。

首先, 存在许多与 HCC 相关的不同 ncRNAs, 这说明 HCC 的调控比我们所预想的要更加复杂。在这方面, 我们需要进一步研究 ncRNAs 表达在疾病过程中发生变化的可能性, 就像其他致癌分子在癌症中一样。因此, 为了有效地对抗疾病复发, 可能需要特异性的针对不同的 ncRNAs 进行靶向治疗。此外, 为了有效地抑制 HCC, 可以合理地补充靶向多个 ncRNAs。确定靶向哪些 ncRNAs 可能取决于每个患者特定的表达情况, 以实现个性化医疗的理念<sup>[2]</sup>。要考虑的第二个方面是不同 ncRNAs 之间复杂的相互作用。例如, 抗肿瘤的 miR-149-5p 同时被 circRNA0000157<sup>[42]</sup> 和 LncRNA 膀胱癌相关转录本 1 (BLACAT1)<sup>[43]</sup> 同时抑制。这意味着 circRNA0000157 和 LncRNA BLACAT1 可能需要同时沉默。然而, 目前尚不清楚 circRNA0000157 和 LncRNA BLACAT1 在同一患者中是否总是上调, 我们也不知道靶向 HCC 中未上调的 ncRNA 的后果。这进一步凸显了 HCC 中 ncRNAs 的复杂调控网络。最后, 由于可用于靶向 HCC 的变量众多, 确定最佳的给药系统并非易事。因此, 优化抗 ncRNAs 治疗方法还必须考虑到治疗分子的输送问题。

## 6 总结与展望

HCC 是一种常见的原发性肝脏恶性肿瘤。手术切除是最有效的治疗方法, 但由于 HCC 发病隐匿, 多数患者一经发现已为晚期, 错过手术最佳时机, 因此化疗仍是晚期 HCC 治疗的主要方法。近年来, 发现了一类新的基因, 即 ncRNAs, 包括 LncRNAs, miRNAs 和 tRNAs。这些基因在 HCC 细胞、组织或血清中通过不同的机制参与了 HCC 化疗耐药的过程, 如内源竞争 RNA (ceRNA)、磷酸化蛋白修饰、调控下游基因和信号通路表达以及介导免疫逃逸等。同时, 这些基因的表达水平与

HCC的进展和预后密切相关,为HCC治疗提供了新的视角。然而,由于ncRNAs种类多且作用机制复杂,对于调控HCC化疗耐药的确切分子机制的研究还处于初级阶段。但随着对ncRNAs在HCC化疗耐药中研究的深入和完善,其作用逐渐被阐明。因此,在未来的临床研究中,需要更多地探索和实践ncRNAs在HCC化疗耐药治疗中的应用,以期开发出对于治疗HCC患者有价值的靶标。另外,目前对于索拉菲尼、5-氟尿嘧啶、阿霉素和顺铂等化疗耐药方面的研究较为深入,而对于最新批准的仑伐替尼还未进行充分的研究。因此,未来的研究方向应该是深入探索ncRNAs在HCC仑伐替尼耐药临床诊治方案中的应用。

#### 参考文献:

- [1] 吴良银,李文丽,刘俊. 基于GEO数据的病毒相关性肝癌潜在生物标志物的筛选及生物信息学分析[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 106-110.  
WU Liangyin, LI Wenli, LIU Jun. Screening and bioinformatics analysis of potential biomarkers for virus-associated hepatocellular carcinoma based on GEO data[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 106-110.
- [2] JESENKO T, BREZAR S K, CEMAZAR M, et al. Targeting non-coding RNAs for the development of novel hepatocellular carcinoma therapeutic approaches[J]. Pharmaceutics, 2023, 15(4): 1249.
- [3] HASHEMI M, MIRZAEI S, ZANDIEH M A, et al. Long non-coding RNAs (lncRNAs) in hepatocellular carcinoma progression: biological functions and new therapeutic targets[J]. Progress in Biophysics and Molecular Biology, 2023, 177: 207-228.
- [4] HUANG Manling, LONG Jianting, YAO Zhijia, et al. METTL1-mediated m7G tRNA modification promotes lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Research, 2023, 83(1): 89-102.
- [5] 魏英,王小林. 肝癌组织中lncRNA-PRR34-AS1的表达特性及其对肝癌细胞增殖、迁移的影响和潜在分子机制[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6): 41-46, 100.  
WEI Ying, WANG Xiaolin. Expression characteristics of lncRNA-PRR34-AS1 in liver cancer tissues and its effects on proliferation and migration of liver cancer cells and potential molecular mechanism[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6): 41-46, 100.
- [6] YUAN Donghong, CHEN Yu, LI Xiaobing, et al. Long non-coding RNAs: potential biomarkers and targets for hepatocellular carcinoma therapy and diagnosis[J]. International Journal of Biological Sciences, 2021, 17(1): 220-235.
- [7] CHEN B W, ZHOU Yue, WEI Tao, et al. LncRNA-POIR promotes epithelial-mesenchymal transition and suppresses sorafenib sensitivity simultaneously in hepatocellular carcinoma by sponging miR-182-5p[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2021, 122(1): 130-142.
- [8] XU Yongzi, LIU Yanhui, LI Zhenrong, et al. Long non-coding RNA H19 is involved in sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by upregulating miR-675[J]. Oncology Reports, 2020, 44(1): 165-173.
- [9] ZHANG Pengfei, WANG Fei, WU Jing, et al. LncRNA SNHG3 induces EMT and sorafenib resistance by modulating the miR-128/CD151 pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(3): 2788-2794.
- [10] LI Wei, HE Yufeng, CHEN Wei, et al. Knockdown of LINC00467 contributed to Axitinib sensitivity in hepatocellular carcinoma through miR-509-3p/PDGFR $\alpha$  axis[J]. Gene Therapy, 2021, 28(10-11): 634-645.
- [11] SHI Yang, YANG Xiaohua, XUE Xiaofeng, et al. HANR enhances autophagy-associated sorafenib resistance through miR-29b/ATG9A axis in hepatocellular carcinoma [J]. Onco Targets and Therapy, 2020, 13: 2127-2137.
- [12] XIE Chen, ZHANG Lizhen, CHEN Zhanli, et al. A hMTR4-PDIA3P1-miR-125/124-TRAF6 regulatory axis and its function in NF kappa B signaling and chemoresistance[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1660-1677.
- [13] CAO Yongxian, ZHANG Feng, WANG Haotian, et al. LncRNA MALAT1 mediates doxorubicin resistance of hepatocellular carcinoma by regulating miR-3129-5p/NOVA1 axis[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2021, 476(1): 279-292.
- [14] DONG Jinyun, QIN Zuodong, ZHANG Weidong, et al. Medicinal chemistry strategies to discover P-glycoprotein inhibitors: an update[J]. Drug Resistance Updates, 2020, 49: 100681.
- [15] HUANG Hai, CHEN Jie, DING Chengming, et al. LncRNA NR2F1-AS1 regulates hepatocellular carcinoma oxaliplatin resistance by targeting ABCC1 via miR-363[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2018, 22(6): 3238-3245.
- [16] YUAN Peng, CAO Weibin, ZANG Quanling, et al. The HIF-2 $\alpha$ -MALAT1-miR-216b axis regulates multi-drug resistance of hepatocellular carcinoma cells via modulating autophagy[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016, 478(3): 1067-1073.
- [17] KONG Jiehong, QIU Yajing, LI Yuan, et al. TGF- $\beta$ 1 elevates P-gp and BCRP in hepatocellular carcinoma through HOTAIR/miR-145 axis[J]. Biopharmaceutics and Drug Disposition, 2019, 40(2): 70-80.
- [18] SUN Yu, SHEN Yongming, LIANG Xiurui, et al. MicroRNAs as biomarkers and therapeutic targets for nonalcoholic fatty liver disease: a narrative review[J]. Clinical Therapeutics, 2023, 45(3): 234-247.
- [19] 陈德,李忠辉,王颖. miR-198通过靶向ZEB2调控EMT过程抑制肝癌细胞增殖和迁移的机制研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(4): 23-29.  
CHEN Si, LI Zhonghui, WANG Ying. Study on the mechanism of miR-198 inhibiting the proliferation and migration of hepatoma cells by regulating EMT process by targeting ZEB2[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 23-29.
- [20] 刘国振,陈秀余,张修欢. 血清miR-122-5p,miR-

- 486-5p, AFP 及 AFP-L3 水平联合检测对原发性肝癌的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 82-87.
- LIU Guozhen, CHEN Xiuyu, ZHANG Xiuhuan. Value of combined detection of serum miR-122-5p, miR-486-5p, AFP and AFP-L3 levels in the diagnosis of primary liver cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 82-87.
- [21] LIAO Zhaofu, CHEN Yilin, DUAN Chuncui, et al. Cardiac telocytes inhibit cardiac microvascular endothelial cell apoptosis through exosomal miRNA-21-5p-targeted cdip1 silencing to improve angiogenesis following myocardial infarction[J]. Theranostics, 2021, 11(1): 268-291.
- [22] JI Lin, LIN Zhongjie, WAN Zhe, et al. MiR-486-3p mediates hepatocellular carcinoma sorafenib resistance by targeting FGFR4 and EGFR[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(4): 250.
- [23] FU Xiao, LIU Mengjie, QU Shengyang, et al. Exosomal microRNA-32-5p induces multidrug resistance in hepatocellular carcinoma via the PI3K/Akt pathway[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2018, 37(1): 52.
- [24] LI Dong, WANG Tao, SUN Feifan, et al. Micro RNA-375 represses tumor angiogenesis and reverses resistance to sorafenib in hepatocarcinoma[J]. Cancer Gene Therapy, 2021, 28(1/2): 126-140.
- [25] LIU Jiatao, FAN Lulu, YU Hanqing, et al. Endoplasmic reticulum stress causes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate programmed death ligand 1 expression in macrophages[J]. Hepatology, 2019, 70(1): 241-258.
- [26] WISCHHUSEN J C, CHOWDHURY S M, LEE T, et al. Ultrasound-mediated delivery of miRNA-122 and anti-miRNA-21 therapeutically immunomodulates murine hepatocellular carcinoma in vivo[J]. Journal of Controlled Release, 2020, 321: 272-284.
- [27] XIE Haitao, ZHANG Qiugui, ZHOU Hui, et al. MicroRNA-889 is downregulated by histone deacetylase inhibitors and confers resistance to natural killer cytotoxicity in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cytotechnology, 2018, 70(2): 513-521.
- [28] HUANG Jinlong, FU Yipeng, GAN Wei, et al. Hepatic stellate cells promote the progression of hepatocellular carcinoma through microRNA-1246-ROR  $\alpha$  -Wnt/ $\beta$  -Catenin axis[J]. Cancer Letters, 2020, 476: 140-151.
- [29] XU Yunxiuxiu, LAI Yu, CAO Linhui, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived exosomal microRNA-451a represses epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by inhibiting ADAM10[J]. RNA Biology, 2021, 18(10): 1408-1423.
- [30] YANG Jianyu, CUI Ronghua, LIU Yingke. MicroRNA-212-3p inhibits paclitaxel resistance through regulating epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion by targeting ZEB2 in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncology Letters, 2020, 20(4): 23.
- [31] RAGHEB M A, SOLIMAN M H, ELZAYAT E M, et al. MicroRNA-520c-3p modulates doxorubicin-chemosensitivity in HepG2 cells[J]. Anticancer Agents in Medicinal Chemistry, 2021, 21(2): 237-245.
- [32] LIU Guodong, YIN Lei, OUYANG Xiwu, et al. M2 macrophages promote HCC cells invasion and migration via miR-149-5p/MMP9 signaling[J]. Journal of Cancer, 2020, 11(5): 1277-1287.
- [33] IGNATOVA V V, KAISER S, HO J S Y, et al. METTL6 is a tRNA m3C methyltransferase that regulates pluripotency and tumor cell growth[J]. Science Advances, 2020, 6(35): eaaz4551.
- [34] KUANG Muyu, ZHENG Difan, TAO Xiaoting, et al. tRNA-based prognostic score in predicting survival outcomes of lung adenocarcinomas[J]. International Journal of Cancer, 2019, 145(7): 1982-1990.
- [35] LI Jiao, ZHU Lei, CHENG Jian, et al. Transfer RNA-derived small RNA: a rising star in oncology[J]. Seminars in Cancer Biology, 2021, 75: 29-37.
- [36] ZHANG Ruyi, NOORDAM L, OU Xumin, et al. The biological process of lysine-tRNA charging is therapeutically targetable in liver cancer[J]. Liver International, 2021, 41(1): 206-219.
- [37] ZHU Lei, LI Jiao, GONG Youling, et al. Exosomal tRNA-derived small RNA as a promising biomarker for cancer diagnosis[J]. Molecular Cancer, 2019, 18(1): 74.
- [38] NISHIMOTO A, MIURA N, OSHIMURA M. Clinical significance of telomerase activity in precancerous lesion of the liver (adenomatous hyperplasia)[J]. Nihon Rinsho, 1998, 56(5): 1244-7.
- [39] ZHOU Yongqiang, HU Jinjing, LIU Lu, et al. Gly-tRF enhances LCSC-like properties and promotes HCC cells migration by targeting NDFIP2[J]. Cancer Cell International, 2021, 21(1): 502.
- [40] LIU Dekai, WU Chengdong, WANG Jingjie, et al. Transfer RNA-derived fragment 5' tRF-Gly promotes the development of hepatocellular carcinoma by direct targeting of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1[J]. Cancer Science, 2022, 113(10): 3476-3488.
- [41] WU Chengdong, LIU Dekai, ZHANG Lufei, et al. 5'-tiRNA-Gln inhibits hepatocellular carcinoma progression by repressing translation through the interaction with eukaryotic initiation factor 4A-I[J]. Frontiers of Medicine, 2023, 17(3): 476-492.
- [42] SONG Beibei, WU Siyu, YE Liyun, et al. Circular RNA 0000157 depletion protects human bronchial epithelioid cells from cigarette smoke extract-induced human bronchial epithelioid cell injury through the microRNA-149-5p/bromodomain containing 4 pathway[J]. Human & Experimental Toxicology, 2023, 42: 9603271231167581.
- [43] HUA Xiang, LI Jiazheng, SHANG Mingwei, et al. Pathogenesis of psoriasis via miR-149-5p/AKT1axis by long noncoding RNA BLACAT1[J]. Skin Research and Technology, 2023, 29(5): e13339.