DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0171
文章编号 1671-8852(2025)05-0683-06

miRNA在肝细胞癌耐药中的作用机制

王 玲 徐细明
武汉大学人民医院肿瘤内科 湖北 武汉 430060

摘要 肝细胞癌(HCC)是临床上十分常见的恶性肿瘤,随着全身化疗的应用,由化学药物耐药导致的患者预后不良也逐渐引起广泛重视。microRNA(miRNA)属于非编码RNA的一种,在肝细胞癌的发生发展中发挥重要作用。同时大量研究显示,miRNA也参与肝细胞癌化疗耐药的形成。本文通过分析和总结miRNA在肝癌耐药中涉及的相关机制作一综述,希望可以为未来靶向调控miRNA表达来逆转化疗耐药提供新的思路。

关键词 肝细胞癌;microRNA;化疗耐药
中图分类号 R735.7
文献标识码 A
开放科学(资源服务)标识码(OSID):

Mechanism of microRNA in drug resistance in hepatocellular carcinoma

WANG Ling, XU Ximing
Dept. of Oncology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common clinical malignancy, with the use of systemic chemotherapy, the poor prognosis of patients due to chemoresistance is gaining widespread attention. microRNA (miRNA), a type of non-coding RNA, plays an important role in the development of hepatocellular carcinoma. A large number of studies have shown that miRNAs are also involved in the formation of chemoresistance in HCC. In this paper, we analyze and summarize the mechanisms of miRNAs in drug resistance in HCC, and we hope to provide new ideas for targeting and regulating miRNA expression to reverse chemotherapy resistance in the future.

Key Words Hepatocellular Carcinoma; microRNA; Chemoresistance

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)是常见的恶性肿瘤之一,在原发性肝癌中占75%～85%,近年来其发病率在全球范围尤其亚洲地区呈上升趋势[1]。据相关研究[2]报道,乙型和丙型肝炎病毒感染、长期饮酒、代谢性疾病和接触黄曲霉毒素B1是肝癌的主要危险因素。目前,手术切除和肝移植是原发性肝癌患者主要的治疗方法[3]。除介入、放射和靶向免疫的联合治疗,化疗已是手术治疗外最重要的方法之一。然而除了固有耐药外,有些患者在治疗过程中也会对药物耐药,从而导致化疗无效。microRNA(miRNA;miR)是由内源基因编码的一系列短非编码单链RNA分子,长度为20～25个核苷酸。miRNA主要通过与靶基因mRNA 3′末端的非编码区结合来调节基因表达,使靶RNA降解并终止其翻译。有研究[4]证明,癌症进展和耐药性的发展与miRNA的差异性表达密切相关。

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:31971166)
作者简介:王玲,女,1997—,医学硕士生,主要从事肝癌的免疫和靶向治疗研究,E-mail:wangling@whu.edu.cn
通信作者:徐细明,男,1976—,医学博士,主任医师,副教授,主要从事消化系统恶性肿瘤的个体化治疗和靶向治疗研究,E-mail:doctorxu120@aliyun.com

miRNA在肝细胞癌耐药机制中有着重要的影响,例如它可通过调节药物在细胞内的浓度、上皮细胞-间质转化(epithelial mesenchymal transition,EMT)、细胞周期等调控机体耐药,具体见图1。本文通过查阅近年来国内外相关miRNA在肝细胞癌耐药中作用的文献,对其机制研究作一综述。

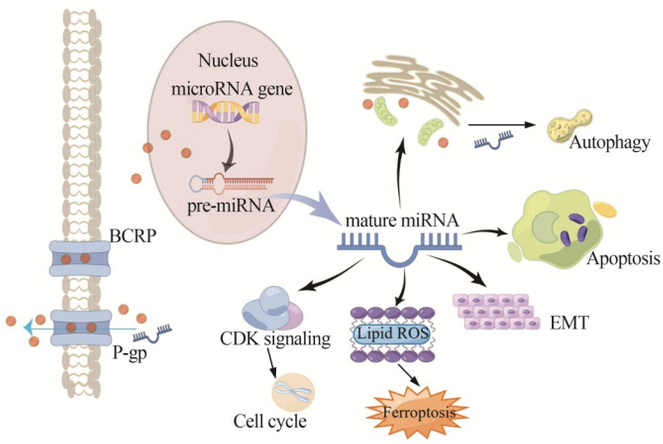


图1 miRNA参与HCC耐药机制的调控

Nucleus:细胞核;pre-miRNA:前体miRNA;mature miRNA:成熟miRNA;BCRP:乳腺癌耐药蛋白;P-gp:P-糖蛋白;Autophagy:自噬;Apoptosis:凋亡;EMT:上皮间质转化;Lipid ROS:脂质活性氧;Ferroptosis:铁死亡;CDK signaling:细胞周期蛋白依赖性激酶信号通路;Cell cycle:细胞周期

1 miRNA在肝细胞癌耐药中的作用机制

1.1 miRNA与药物转运 化疗药物多能够自由通过细胞膜进入细胞内,但是一些跨膜转运蛋白能将胞内的药物泵出到胞外,以此降低胞内的药物浓度,使有效作用剂量减少而产生耐药。常见的跨膜转运蛋白有三磷酸腺苷结合盒式超家族膜转运蛋白P-糖蛋白(permeability-glycoprotein,P-gp),它来源于MDR1和ABCB1基因[5]。还有乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein,BCRP),来源于ABCG2基因,有研究[6]证明抑制BCRP/ABCG2活性会增加药物在肝癌细胞中的细胞毒性。LI等[7]研究发现,在转染miR-383模拟物的HCC细胞中,ATP以及ATP依赖性药物外排蛋白P-gp的水平降低,而下调miR-383的靶基因MCUR1能够抑制ATP的产生和P-gp的表达,这表明了miR-383/MCUR1信号通路的失调导致P-gp过表达和ATP水平升高,进而促进HCC的抗癌药物外排和化疗耐药性。KONG等[8]发现miR-145能够直接结合P-gp和BCRP基因的3′-UTR,在转录后抑制肝癌细胞中其蛋白的表达,降低药物外排转运而使细胞对药物敏感性增强。有报道[9]称miR-1381-3p在肿瘤组织中显著降低,其模拟物能够使耐药细胞系对索拉菲尼敏感,进一步的研究发现miR-1381-3p可以通过结合抑制PAK5的作用,削弱β-catenin的磷酸化来减少ABCB1的表达,参与对细胞耐药的调节。另外,还有对于miR-381的研究[10]显示了其靶向和抑制ABCB1的能力,最终逆转HepG2/Dox细胞的化疗耐药性。

1.2 miRNA与EMT 上皮-间质转化(EMT)是指上皮细胞在形态学上发生向间质细胞表型的转变并获得迁移的能力,主要表现为细胞极性消失和细胞间连接能力下降,上皮标志物如E-cadherin和Cytokeratin表达降低,间质性标志物如N-cadherin、Vimentin和Fibronectin的表达水平升高。在肿瘤的恶性演进中,EMT能使肿瘤细胞得以浸润和转移到远处部位。研究[11]发现,肿瘤细胞上皮-间质转化过程与肝癌细胞的抗凋亡及出现耐药存在相关性。有研究[12-13]发现激活PI3K/AKT通路可以诱导HCC细胞EMT产生耐药,AKT的下游分子之一——NUAK1(NUAK family SNF1-like kinase 1),又名ARK5,是肿瘤侵袭和转移相关蛋白。miR-204可以提升肝癌细胞对索拉菲尼和雷帕霉素的敏感性,究其原因主要是其作为上游基因抑制NUAK1的表达,Western Blot和免疫荧光显示NUAK1表达降低后E-cadherin升高而Vimentin减少,表明EMT诱导被抑制。miR-9高表达的HCC细胞系具有更高的顺铂敏感性,它可以通过下调癌基因EIF5A2表达来抑制EMT[14]。Zeb1是一种强大的促EMT转录因子,可以抑制E-cadherin等上皮基因来介导

EMT 和各种癌细胞的化学抗性，而 miR-3129-5p 能减弱 Zeb1 的 mRNA 稳定性，降低 HepG2/Dox 和 Huh7/Dox 细胞中 Zeb1 的 mRNA 和蛋白质水平，维持细胞对药物的敏感性[15]。另有研究[16]发现，上调 miR-125b-5p 和下调 ATXN1 基因能增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力，miR-125b-5p 与 EMT 密切相关，它通过直接抑制 ATXN1 基因表达来增强另一种 EMT 转录因子 Snail 的表达，最终诱导 EMT 使 HCC 获得耐药性。

1.3　miRNA 与细胞周期　细胞周期失调与肿瘤的发生发展密切相关。与细胞周期调控有关的分子有三类：一为细胞周期蛋白（cyclins）；二为细胞周期素依赖激酶（CDKs），是一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，能够同周期蛋白一起协同促进细胞增殖；三为细胞周期依赖性激酶抑制剂（CDKIs），可以拮抗 cyclins 的作用而阻止细胞经过检验点。其中 CDKs 是调控网络的核心，cyclins 对 CDKs 具有正调控作用，CDKIs 对 CDKs 进行负调控。miR-106b-5p 在肝癌及其他多种肿瘤中高表达，与肿瘤的生长、凋亡和转移相关。BTG3 是 BTG/Tob 抗增殖蛋白家族中的成员，是参与增殖抑制、调节细胞周期进程等癌症发展过程的抑癌基因。ENKHNARAN 等[17]研究发现 BTG3 是 miR-106b-5p 的靶基因，用 miR-106b-5p 处理 HCC 细胞系增强了细胞的增殖、转移及对索拉尼菲尼的耐药能力，这是因为它靶向抑制了 BTG3 的表达继而提高其下游分子如 cyclin E1、CDK2 及抗凋亡分子 Bcl-XL 的表达，使细胞成功从 G_1 期进入 S 期。有研究团队[18]发现 miR-10b-3p 是体外和体内索拉菲尼耐药细胞系中下降最显著的 miRNA 之一，miR-10b-3p 能够通过抑制 cyclin E1 的表达参与控制肝癌细胞的耐药性。MELK 是一种周期依赖性激酶，参与细胞周期、细胞增殖、肿瘤生成和细胞凋亡等过程，其在人体多种肿瘤中表达升高并与预后密切相关。miR-142-5p 可以靶向结合抑制 MELK，增强 HepG2/SR 细胞对索拉菲尼治疗的敏感性[19]。

1.4　miRNA 与细胞凋亡　细胞凋亡是程序性的细胞死亡过程，包括三种途径：一是内源性或线粒体途径，通过线粒体释放凋亡酶激活因子激活天冬氨酸蛋白水解酶（cysteinyl aspartate specific proteinase，caspase）；二是外源性或死亡受体途径，通过胞外信号激活细胞的 caspase；三是内质网途径。活化的 caspase 将细胞内的重要蛋白降解，从而引起细胞凋亡。大多数化疗药物能通过一定的途径使细胞发生凋亡，但如果细胞在与药物的作用过程中逃避或抵抗药物的凋亡作用，则会发生耐药。

人体内有许多与凋亡和抗凋亡相关的基因，细胞可以改变这些基因或者蛋白质水平来抵抗凋亡参与化疗耐药。常见的促凋亡基因有 caspase、Bax、Bak、Bad、PUMA 等，抗凋亡基因有 Bcl-2、Bcl-XL、Mcl-1 等。还有其他一些与细胞凋亡相关的因子及基因，如肿瘤抑制因子 p53、胞内转录因子 FOXO3a、癌基因等。PUMA（p53 正向细胞凋亡调控因子）是细胞凋亡内源性途径（线粒体途径）中的一个重要蛋白，定位于线粒体外膜，与 Bcl-2/Bcl-XL 和 Bax/Bak 相互作用可发挥促凋亡作用，它可以通过 p53 依赖或非依赖途径诱导基因表达[20]。FERNÁNDEZ-TUSSY 等[21]发现，miR-518d-5p 参与调节癌细胞的增殖和耐药，研究证明 miR-518d-5p 能够抑制其靶基因 c-Jun，从而减弱 PUMA 表达来抑制细胞凋亡。在 CHENG 等[22]的研究中发现，HepG2/SOR 细胞中 miR-92b 表达明显升高且下调后能显著促进 SOR 诱导的细胞凋亡，qRT-PCR 显示在 HepG2/SOR 中过表达 miR-92b 可导致 PTEN 的表达降低，继而 p-mTOR 和 p-AKT 的蛋白质水平增加，表明 miR-92b 可以通过抑制 PTEN 激活 HCC 细胞中 PI3K/AKT/mTOR 通路，介导索拉菲尼耐药。还有研究[23]揭示了 miR-124-3p. 1 的差异性表达与肿瘤细胞对索拉菲尼敏感性有关，它能够直接与 AKT2 和 SIRT1 的 3′-UTR 结合抑制它们的转录，从而维持 FOXO3 的去磷酸化和乙酰化来促进细胞凋亡。miR-345-5p 过表达则可以增强索拉菲尼对癌细胞的杀伤作用，其可以通过结合 TOP2A 的 mRNA CDS 区域来促进 mRNA 的降解，最终触发 caspase-3 和 c-PARP 介导的细胞凋亡过程[24]。

1.5　miRNA 与自噬　自噬是区别于细胞凋亡的另一种细胞程序性死亡，是真核细胞在自噬相关基因的调控下利用溶酶体降解自身细胞蛋白质和受损细胞器的过程。在不同条件因素下，自噬在癌症中可能有着双重作用：正常生理情况，自噬可以清除受损的细胞器而维持细胞正常结构和染色体稳定，抑制肿瘤发生；病理情况下，自噬作用可以促进肿瘤细胞的生存与维持活性，且能对抗化疗药物。总之，自噬在肿瘤的发生发展及耐药性的产生中扮演重要角色。人体中自噬相关基因和蛋白主要有：ULK1/2、ATG2、ATG5、ATG16L1、Beclin1、MAP1LC3 等。CHEN 等[25]发现在肝细胞癌组织及索拉菲尼耐药细胞株中，has-miR-30a-5p 的表达显

著下调并体外调节ATG5和Beclin1,has-miR-30a-5p可能通过降低Beclin-1和ATG5表达并抑制自噬来延缓肿瘤进展,从而使肿瘤细胞对药物治疗敏感。XU等人[26]研究发现,miR-541是HCC中一种强大且作用广泛的肿瘤抑制性miRNA,其在体内外均能促进索拉菲尼诱导HCC细胞死亡,实验证明miR-541过表达下调了ATG2A和RAB1B,降低HCC细胞中LC3Ⅱ的水平并提高了P62的表达,从而抑制肝细胞癌的进展和自噬。JIN等人[27]的报道称,miR-26a/b是HepG2/Dox细胞中下调最明显的miRNA,而它能抑制自噬促进HCC细胞凋亡,ULK1为自噬起始阶段的必需基因且是miR-26a/b的下游基因,miR-26通过靶向抑制转录后ULK1、Beclin1及ATG7的表达水平来实现早期自噬抑制,从而增强HCC对Dox的敏感性并促进HCC凋亡。

1.6 miRNA与其他 铁死亡是铁依赖性的磷脂过氧化作用驱动的一种特殊的细胞死亡方式,在免疫监控、肿瘤抑制及化疗耐药中有着重要的作用,其受到多种细胞代谢途径的调控。谷胱甘肽过氧化酶4(GPX4)能通过减少酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)来抑制铁死亡。有研究[28]发现,索拉菲尼耐药细胞中高表达的miR-23a-3p可以显著增强GPX4并抑制ACSL4的表达,从而有效抑制铁死亡来获得细胞耐药性。

肿瘤细胞的增殖和转移依赖有氧糖酵解,作为癌症代谢的异常特征,有氧糖酵解与一些肿瘤的化疗抗性有关[29]。ZHANG等[30]发现,索拉菲尼耐药细胞的有氧糖酵解增加,类心肌细胞因子1(CLCF1)受miR-30a-5p的负向靶向调控,其在耐药细胞中上调并激活PI3K/AKT信号通路,增加通路介导的糖酵解基因GLUT3、HK2及PDK1表达,最终通过调节肿瘤细胞代谢来维持细胞耐药,miR-30a-5p/CLCF1/PI3K/AKT调节级联是HCC细胞中索拉菲尼耐药和有氧糖酵解相关机制的一部分。BERGAMINI等人[31]对接受索拉菲尼治疗的HCC患者分析发现,治疗无反应者检测到更高水平的miR-494表达,在miR-494过表达的细胞出现呼吸控制率下降、基础乳酸增加及对抗霉素A敏感性较低,表明此时细胞糖酵解能力增加。葡萄糖6-磷酸酶催化亚基(G6pc)作为组织代谢基因,通过糖酵解转移改善营养剥夺期间的细胞存活率,在HCC患者队列中,较低的G6pc水平与侵袭性肿瘤特征和总生存期降低相关。而miR-494能抑制G6pc的表达来增加HCC细胞对索拉菲尼的耐药性,表明miR-494可能是HCC治疗个性化的生物标志物。

2 miRNA与肝细胞癌耐药治疗

由于miRNA在肿瘤耐药的形成中发挥重要作用,miRNA的潜在治疗应用在HCC中得到越来越多的关注。起先基于miRNA的治疗策略主要有两种:(1)使用模拟物或者过表达特定miRNA;(2)利用拮抗剂抑制或者敲除特定miRNA,但在治疗应用过程中miRNA面临着靶向递送难、胞膜通透性差及易被核酸酶降解等问题。之后随着纳米技术的进步,miRNA肿瘤靶向输送的纳米系统得以逐步研究和发展。

XUE等人[32]将5′-脱氧-5-氟尿苷(5′-DFUR,称为多西氟尿苷)、miR-122和Ep166适配体组装的药效体作为肿瘤靶向和肿瘤微环境的特异性药物递送系统,通过Ep166适配体与EpCAM特异性结合作用介导进入HCC细胞,进入癌细胞后,药效体分解释放miR-122和Ep166,5′-DFUR转化为5-FU,最终与miR-122在化疗致敏中发挥协同作用。HCSP4是一种12氨基酸的多肽,能特异性与HCC细胞和组织结合,XIAO等[33]构建了一种新型的HCC靶向DOX传递系统,即用HCSP4偶联脂质体载体(HCSP4-Lipo-DOX-miR101)将DOX和miR-101表达质粒特异性传递到HCC细胞中,结果证明在HCSP4引导下显著增强了DOX疗效,miR-101显著抑制MDR,导致DOX耐药的HCC细胞死亡和生长抑制。

在已知能产生外泌体的细胞类型中,人类间充质干细胞(MSCs)产量最高。LOU等[34]用miR-122表达质粒转染脂肪组织来源的间充质干细胞(AMSCs),随后收集其分泌的外泌体并与5-FU或索拉菲尼联合添加到HCC细胞中,实验发现miR-122修饰的AMSCs外泌体可以通过增强细胞凋亡及阻滞细胞周期来增加HCC细胞化疗敏感性。MiR-199a-3p可增强HCC的化学敏感性,但直接输注容易降解,LOU等人[35]通过miR-199a慢病毒感染和嘌呤霉素筛选构建分离得到MiR-199修饰的外泌体(AMSC-Exo-199a),其可有效介导miR-199a向HCC细胞的递送。研究证明AMSC-Exo-199a通过抑制mTOR通路增强HCC化疗敏感性,并在原位HCC小鼠中静脉注射的AMSC-Exo-199a可以分布到肿瘤组织且显著增加DOX在体内的抗癌作用,为改善HCC化疗敏感性提供新策略。

3　结语

miRNA是调节肝癌细胞增殖、迁移、凋亡的重要分子，也有越来越多的证据证明miRNA参与HCC化疗耐药，表1总结了本文所述的相关miRNA在HCC耐药中的作用机制，靶向调控这些miRNA可能是逆转肝癌耐药的一种方法。现实中仍有问题亟需解决：如需要更多的体内体外实验来检测和完善miRNA在肝细胞癌中的耐药机制；目前的实验研究都仅局限于对单个miRNA及其下游靶向分子的作用探索，未能揭示多种分子甚至miRNA网络在耐药中的影响；miRNA的治疗如何能安全高效进行都是我们需要考虑的。随着更多miRNA在人类癌症中作用机制的揭示及纳米技术的进步，以miRNA为治疗靶点的靶向治疗技术或许将为包括肝癌在内的癌症治疗提供新的方向和挑战。

表 1　miRNA 在肝细胞癌耐药中的作用

miRNAs	靶标	机制	参考文献
miR-383	MCUR1，p-gp	转运	[7]
miR-145	p-gp，BCRP	转运	[8]
miR-1381-3p	PAK5，ABCB1	转运	[9]
miR-381	ABCB1	转运	[10]
miR-204	NUAK1	上皮间质转化	[13]
miR-9	EIF5A2	上皮间质转化	[14]
miR-3129-5p	Zeb1	上皮间质转化	[15]
miR-125b-5p	ATXN1，Snail	上皮间质转化	[16]
miR-106-5p	BTG3	细胞周期	[17]
miR-10b-3p	cyclinE1	细胞周期	[18]
miR-142-5p	MELK	细胞周期	[19]
miR-518d-5p	c-Jun，PUMA	细胞凋亡	[21]
miR-92b	PI3K/AKT	细胞凋亡	[22]
miR-124-3p.1	AKT2，SIRT1	细胞凋亡	[23]
miR-345-5p	TOP2A	细胞凋亡	[24]
miR-30a-5p	ATG5，Beclin1	自噬	[25]
miR-541	ATG2A，RAB1B	自噬	[26]
miR-26a/b	ULK1，Beclin1，ATG7	自噬	[27]
miR-23a-3p	GPX4，ACSL4	铁死亡	[28]
miR-30a-5p	CLCF1，PI3K/AKT	有氧糖酵解	[30]
miR-494	G6pc	糖酵解	[31]

参考文献

[1] SIEGEL R L，MILLER K D，FUCHS H E，et al. Cancer statistics，2021[J]. CA Cancer J Clin，2021，71(1)：7-33.

[2] MCGLYNN K A，PETRICK J L，EL-SERAG H B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology，2021，73(Suppl 1)：4-13.

[3] FORNER A，REIG M，BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. Lancet，2018，391(10127)：1301-1314.

[4] SI W，SHEN J，ZHENG H，et al. The role and mechanisms of action of micrornas in cancer drug resistance[J]. Clin Epigenetics，2019，11(1)：25.

[5] CHEN X P，WANG Q，GUAN J，et al. Reversing multidrug resistance by RNA interference through the suppression of MDR1 gene in human hepatoma cells[J]. World J Gastroenterol，2006，12(21)：3332-3337.

[6] HUANG W C，HSIEH Y L，HUNG C M，et al. BCRP/ABCG2 inhibition sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib[J]. PLoS One，2013，8(12)：e83627.

[7] LI Y，WU A，CHEN L，et al. Hsa_circ_0000098 is a novel therapeutic target that promotes hepatocellular carcinoma development and resistance to doxorubicin [J]. J Exp Clin Cancer Res，2022，41(1)：267.

[8] KONG J，QIU Y，LI Y，et al. TGF-β1 elevates P-gp and BCRP in hepatocellular carcinoma through HOTAIR/miR-145 axis[J]. Biopharm Drug Dispos，2019，40(2)：70-80.

[9] LI T T，MOU J，PAN Y J，et al. MicroRNA-138-1-3p sensitizes sorafenib to hepatocellular carcinoma by targeting PAK5 mediated β-catenin/ABCB1 signaling pathway[J]. J Biomed Sci，2021，28(1)：56.

[10] PU B，YU X，CAO Y，et al. miR-381 reverses multidrug resistance by negative regulation of the CTNNB1/ABCB1 pathway in HepG2/Dox cells，and the diagnostic and prognostic values of CTNNB1/ABCB1 are identified in patients with LIHC[J]. DNA Cell Biol，2021，40(12)：1584-1596.

[11] KODAMA T，NEWBERG J Y，KODAMA M，et al. Transposon mutagenesis identifies genes and cellular processes driving epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. Proc Natl Acad S ci USA，2016，113(24)：E3384-E3393.

[12] XU T，ZHANG J，CHEN W，et al. ARK5 promotes doxorubicin resistance in hepatocellular carcinoma via epithelial-mesenchymal transition[J]. Cancer Lett，2016，377(2)：140-148.

[13] YU Y，WANG Y，XIAO X，et al. MiR-204 inhibits hepatocellular cancer drug resistance and metastasis through targeting NUAK1[J]. Biochem Cell Biol，2019，97(5)：563-570.

[14] BAO Y，ZHANG Y，LU Y，et al. Overexpression of microRNA-9 enhances cisplatin sensitivity in hepatocellular carcinoma by regulating EIF5A2-mediated epithelial-mesenchymal transition[J]. Int J Biol Sci，2020，16(5)：827-837.

[15] LONG L，XIANG H，LIU J，et al. ZEB1 mediates doxorubicin (Dox) resistance and mesenchymal characteristics of hepatocarcinoma cells[J]. Exp Mol Pathol，

2019, 106: 116-122.

[16] HIRAO A, SATO Y, TANAKA H, et al. MiR-125b-5p is involved in sorafenib resistance through ataxin-1-mediated epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(19): 4917.

[17] ENKHNARAN B, ZHANG G C, ZHANG N P, et al. MicroRNA-106b-5p promotes cell growth and sensitizes chemosensitivity to sorafenib by targeting the BTG3/Bcl-xL/p27 signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. J Oncol, 2022, 2022: 1971559.

[18] SHAO Y Y, CHEN P S, LIN L I, et al. Low miR-10b-3p associated with sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 2022, 126(12): 1806-1814.

[19] LI H, GAI L, WU Z, et al. Maternal embryonic leucine zipper kinase serves as a potential prognostic marker and leads to sorafenib chemoresistance modified by miR-142-5p in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(4): 3015-3024.

[20] YU J, ZHANG L. No PUMA, no death: Implications for p53-dependent apoptosis[J]. Cancer Cell, 2003, 4(4): 248-249.

[21] FERNÁNDEZ-TUSSY P, RODRÍGUEZ-AGUDO R, FERNÁNDEZ-RAMOS D, et al. Anti-miR-518d-5p overcomes liver tumor cell death resistance through mitochondrial activity[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(6): 555.

[22] CHENG Z, NI Q, QIN L, et al. MicroRNA-92b augments sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma via targeting PTEN to activate PI3K/AKT/mTOR signaling[J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54(9): e10390.

[23] DONG Z B, WU H M, HE Y C, et al. MiRNA-124-3p. 1 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib by regulating FOXO3a by targeting AKT2 and SIRT1[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(1): 35.

[24] RUAN Y, CHEN T, ZHENG L, et al. cDCBLD2 mediates sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma by sponging miR-345-5p binding to the TOP2A coding sequence[J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(14): 4608-4626.

[25] CHEN M Y, YADAV V K, CHU Y C, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) modulates autophagy and oxidative DNA damage stress in hepatocellular carcinoma to overcome sorafenib resistance via TLR9/SOD1/hsa-miR-30a-5p/beclin-1 axis[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(13): 3227.

[26] XU W P, LIU J P, FENG J F, et al. MiR-541 potentiates the response of human hepatocellular carcinoma to sorafenib treatment by inhibiting autophagy[J]. Gut, 2020, 69(7): 1309-1321.

[27] 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.

[28] LU Y, CHAN Y T, TAN H Y, et al. Epigenetic regulation of ferroptosis via ETS1/miR-23a-3p/ACSL4 axis mediates sorafenib resistance in human hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 3.

[29] LUNT S Y, VANDER HEIDEN M G. Aerobic glycolysis: Meeting the metabolic requirements of cell proliferation[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2011, 27: 441-464.

[30] ZHANG Z, TAN X, LUO J, et al. The miR-30a-5p/clcf1 axis regulates sorafenib resistance and aerobic glycolysis in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10): 902.

[31] BERGAMINI C, LEONI I, RIZZARDI N, et al. MiR-494 induces metabolic changes through G6pc targeting and modulates sorafenib response in hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 145.

[32] XUE F, LIN X, CAI Z, et al. Doxifluridine-based pharmacosomes delivering miR-122 as tumor microenvironments-activated nanoplatforms for synergistic treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2021, 197: 111367.

[33] XIAO L, HOU Y, HE H, et al. A novel targeted delivery system for drug-resistant hepatocellular carcinoma therapy[J]. Nanoscale, 2020, 12(32): 17029-17044.

[34] LOU G, SONG X, YANG F, et al. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived mscs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma[J]. J Hematol Oncol, 2015, 8: 122.

[35] LOU G, CHEN L, XIA C, et al. MiR-199a-modified exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve hepatocellular carcinoma chemosensitivity through mtor pathway[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 4.

(2023-03-16 收稿)
编辑 孙孝云