

# 外泌体 miRNAs 在肝癌肿瘤免疫微环境中的研究进展

杨净淇 王利荣 李 飘 刘发林 王 迪 王慧慧 梅士华 郑 燕  
湖北航天医院 湖北 孝感 432000

**摘要**：肝脏是人类原发性癌症的常见部位，肝硬化和炎症一般是肝脏中发生的比较多的病症<sup>[1]</sup>。肝癌作为目前最常见的癌症之一，每年的发生率都在不断增长<sup>[2]</sup>。大多数肝细胞癌（HCC）在慢性肝炎的环境下进行转移和扩散，目前，microRNA（miRNA）正被当作预后和诊断的生物标志物，它还可以用来治疗癌症<sup>[3]</sup>。有研究表明，miRNA 不仅可以作为丙型肝炎病毒感染的治疗剂，它还有一个潜在作用，就是能成为影响肝硬化和 HCC 发展的因素<sup>[4]</sup>。目前，miRNA 已被证明参与几乎所有关键的细胞过程，如增殖、分化、迁移、凋亡等<sup>[5]</sup>，在这篇综述中，我们具体讨论了不同 miRNA 的特征，并讨论这些 miRNA 在癌症特别是肝癌中的作用，以及通过何种方式影响肝癌。

**关键词**：肝癌；免疫微环境；外泌体；miRNAs

## 1 外泌体

外泌体是指包含了复杂 RNA 和蛋白质的小膜泡，现今，特指直径在 40–100nm 的盘状囊泡，根据许多对外泌体的研究表明，外泌体含有大量的分子，包括蛋白质、脂质、代谢物、mRNA 等<sup>[6]</sup>。外泌体被封闭在单个外膜内，由所有类型的细胞分泌，是细胞与细胞之间、细胞与组织之间信号传递或物质运输的重要载体<sup>[7]</sup>。细胞源性外泌体是细胞间信号传导的重要介质，广泛参与细胞功能、肿瘤侵袭及调节免疫应答等生理病理过程<sup>[8]</sup>。临床研究发现，循环外泌体的非编码 RNA 或蛋白质可作为 HCC 分期、治疗和预后评估肿瘤恶性程度的标志物，因此，外泌体在 HCC 的发生、诊断和治疗中起着关键作用，并且具有广泛的临床应用。研究表明，外泌体在肝细胞与病毒和免疫系统的相互作用中发挥重要的信号传递作用，可能成为未来病毒性肝炎治疗方案的首选靶点之一<sup>[9]</sup>。外泌体 miRNA 的表达与癌症进展之间的内在联系具有实质性的治疗和监测意义<sup>[10]</sup>，外泌体介导的表皮生长因子受体（EGFR）通过抑制肝细胞中的 miR-26a/b 来调节肝细胞生长因子（HGF）表达<sup>[11]</sup>。外泌体可能作为肝脏恶性肿瘤的潜在治疗靶点，并且外泌体在以后也可能成为 HCC 的非侵入性液体活检标志物。

外泌体 miRNA 抑制肿瘤细胞的增殖和转移<sup>[12]</sup>。它们存在于肿瘤细胞中，参与肿瘤微环境反应，促进肿瘤细胞生长。因此，外泌体 miRNA 的血清和血浆分析有助于早期的疾病检测和治疗监测，在治疗中，源自肿瘤细胞的外泌体 miRNA 可促进肿瘤发展，来自免疫细胞的外泌体 miRNA 可抑制肿瘤发展。

## 2 MiRNAs

MicroRNA（miRNAs）是调节性 RNA，具有广泛的调节功能，参与调节细胞发育、分化、增殖、细胞死亡和代谢，miRNA 是各种肿瘤过程的关键调节因子，并且有潜力成为癌症特异性和敏感性的生物标志物<sup>[13]</sup>。此外，miRNA 与各种病理状态相关，例如感染性疾病<sup>[14–15]</sup>。许多研究表明，外泌体衍生的 miRNA 作为癌症生物标志物可能比 mRNA 或蛋白质更强大，因为外泌体 miRNA 有助

于肿瘤的发生、预后和治疗，例如，血清外泌体 miR-1247-3p 的水平表达与 HCC 患者的癌细胞肺转移相关<sup>[16]</sup>。

在癌症中，来源于肿瘤细胞的外泌体中的 miRNA 表达失调，可能会导致肿瘤的转移和治疗时的耐药性<sup>[14]</sup>。Calin 首次发现 miRNA 参与癌症过程，在 13 号染色体短臂 1 区 4 带（13q14），miR-15 和 miR-16 在慢性淋巴细胞白血病（CLL）中经常缺失<sup>[17]</sup>。大量的研究团队发现，癌症中 miR-122、miR-21 等大量失调。miR-122 作为癌基因上调有效因子，miR-9-5p 作为肿瘤抑制基因下调有效因子影响癌症在体内的蔓延过程，导致恶性肿瘤的发生和进一步的发展，包括增殖、凋亡、侵袭和血管生成。

### 2.1 miR-122

miRNA-122（miR-122）最初在小鼠组织中的 miRNA 克隆和测序中发现的，是代表性的肝脏特异性 miRNA<sup>[18]</sup>。它是肝细胞中最丰富的 miRNA（占总 miRNA 的约 70%），在其他组织中不存在，miR-122 在肝脏有非常高的表达能力，这使得即使观察到的 miR-122 的表达水平很低，也足以支持病毒复制<sup>[19]</sup>，并且其在肝发育、肝代谢和肝细胞癌（HCC）中发挥重要作用<sup>[20]</sup>。MiR-122 对乙型肝炎病毒有抑制作用<sup>[21]</sup>，它在非表达性的 HepG 2、Hep 3B 和 SK-Hep-1 细胞中的异位表达逆转致瘤特性，如生长、复制潜力、克隆存活、锚定非依赖性生长、迁移、侵袭和裸鼠肿瘤形成<sup>[22]</sup>。MiRNAs 作为癌基因或肿瘤抑制基因与多种癌症有关，有研究表明，与正常肝脏相比，miR-122 在啮齿动物和人类来源的肝细胞癌（HCC）中下调<sup>[23]</sup>，也就是说 miR-122 的过表达降低了 HCC 细胞系的致癌性，并且在敲除 miR-122 后，小鼠发生了持续性的肝脂肪变性、纤维化和肝细胞癌变<sup>[24]</sup>，表明其具有肿瘤抑制剂的功能。外泌体可以介导脂肪组织来源的间充质干细胞（AMSC）和 HCC 细胞之间的 miR-122 通讯，从而通过改变 HCC 细胞中 miR-122 靶基因的表达增强癌细胞对化疗药物的敏感性<sup>[25]</sup>。因此，miR-122 联合化疗治疗可能有助于抑制 HCC 患者的肿瘤进展。

## 2.2 miR-9

在人类基因组中,存在三种独立的 miR-9 前体 (miR-9-1、miR-9-2 和 miR-9-3)<sup>[26]</sup>,MiR-9 最初被证明在神经系统中起作用,可以改善阿尔茨海默病 (AD) 小鼠的记忆丧失和活动能力下降的情况<sup>[27]</sup>,现已被证实与癌症有关<sup>[28]</sup>。例如,miR-9 可以增强乳腺癌中癌细胞的转移和 CSC (癌症干细胞) 样特征,特别是在高度恶性的乳腺癌如三阴性乳腺癌中<sup>[29]</sup>;在结肠直肠癌中,miR-9 有低表达<sup>[30]</sup>;在原发性脑肿瘤样品中有强烈的过表达<sup>[31]</sup>;在鼻咽癌 (NPC) 中明显下调<sup>[32]</sup>;在体外和体内抑制肺癌细胞的增殖<sup>[33]</sup>。miR-9 中的 miR-9-5p 与肝癌细胞有关,miR-9-5p 抑制丙酮酸脱氢酶激酶 4 (PDK4) 的表达以诱导肝癌细胞的增殖、侵袭和迁移<sup>[34]</sup>。使用 qRT-PCR 分析 miR-9-5p 后发现,与相应的邻近正常组织相比,miR-9-5p 在 HCC 组织中高度表达<sup>[35]</sup>,可促进 HCC 肿瘤细胞的增殖<sup>[36]</sup>,长链非编码 RNA (lncRNA) 母源表达基因 3 (MEG 3) 的过表达可通过调节 miR-9-5p/SOX 11 (性别决定区 Y 相关 HMG-box 11) 轴来抑制肝癌细胞的生长并诱导肝癌细胞的凋亡。此研究结果为 HCC 的发生提供了新的分子机制,并为 HCC 潜在的诊断标志物和治疗靶点提供新的证据<sup>[35]</sup>。Krüppel 样因子 4 (Klf 4) 是一种参与肝细胞癌进展的转录因子,有数据表明 miR-9-5p 直接与 Klf 4 的 3'-UTR 位点结合,可以降低 Klf 4 的表达水平,miR-9-5p/Klf 4 轴通过激活 AKT/mTOR 通路可以促进 HCC 细胞增殖和迁移,并抑制 HCC 细胞凋亡<sup>[37]</sup>。MiR-9-5p 靶向 CPEB 3,促进肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[38]</sup>。总之,miR-9-5p 可以通过先关通路或靶点促进肝癌的发展,也可以经调节后抑制肝癌细胞的生长,表明 miR-9 对 HCC 的治疗有不同的影响。

## 2.3 miR-21

人的 miR-21 基因具有 3433 个核苷酸,位于染色体 17q23.2 区域 (17 号染色体长臂 2 区 3 带第 2 亚带),用于预测心脏疾病,包括心力衰竭、心肌梗死、冠状动脉疾病等<sup>[39]</sup>。近年来也有研究发现 miR-21 在癌症中也发挥作用,一般呈上调结果<sup>[40]</sup>。MiR-21 的过度表达导致前 B 恶性淋巴样表型,证明 miR-21 是一个真正的癌基因<sup>[41]</sup>。利用具有 miR-21 等位基因的转基因小鼠结合 NSCLC 模型来确定 miR-21 在肺癌中的作用,发现 miR-21 的过度表达增强了肺癌的发生<sup>[42]</sup>。除了肺癌,miR-21 在多种癌症中具有高表达并发挥促癌作用,如结肠癌、胃癌、乳腺癌、肝癌等。既往研究显示 miR-21 的表达与肝癌 TNM 分期及预后不良有关,可作为预后指标<sup>[43]</sup>。CT 联合 miR-21 的方法对肝癌的诊断有很大帮助,可能成为肝癌潜在的诊断方式。在肝细胞中,LIX 1L 表达增加,上调 miR-21-3p 的表达阻断 FBP1 的表达,促进 HCC 的进展。相反,LIX 1L 的下调抑制 miR-21-3p 的表达能增加 FBP1 的表达并抑制肝癌生长<sup>[44]</sup>。在知道 miR-21 是癌基因并了解其与肝癌细胞的生长联系后,

我们可通过它来预测肝癌的发生,为肝癌抑制剂的研发提供潜在的靶点。

## 2.4 miR-124

MicroRNA-124 (miR-124) 是脑中丰富的 miRNA,在广泛的人或动物组织中表达,参与多种疾病的发病机制,该 miRNA 家族有三个成员,即,由不同的染色体区域编码的 miR-124-1、miR-124-2 和 miR-124-3<sup>[45]</sup>。与经典的抑制因子一样,miR-124 可以抑制多种致癌蛋白的翻译<sup>[46]</sup>。据报道,miR-124 通过靶向 DNA 甲基转移酶 3B 来抑制膀胱癌,还可通过靶向 ITGB 3 抑制胃癌细胞的迁移和侵袭<sup>[47]</sup>,此外,miR-124-3p 作为肿瘤抑制基因阻断肝癌中的细胞增殖、迁移、侵袭和转移抑制肝癌的发展<sup>[48]</sup>。肝癌的治疗包括手术切除、局部治疗<sup>[49]</sup>,但这些方法都有一定的局限性,靶向治疗可能是更好的选择<sup>[50]</sup>。索拉非尼是一种多激酶抑制剂,抑制肿瘤细胞的增殖和血管生成,促进肿瘤细胞凋亡,是晚期 HCC 最常用的一线靶向治疗药物。肝癌干细胞在肝癌的发生、发展和复发过程中发挥重要的作用。miR-124 的过表达抑制了肝癌干细胞的自我更新和肿瘤的发生,miR-124 过表达的增强肝细胞对索拉非尼的反应敏感性。受 miRNAs 调控表达的基因称为靶基因,比如,HCT-116 细胞中参与细胞周期进程的 CDK 6 基因被鉴定为 miR-124 的靶基因,与正常组织相比,miR-124 的表达通过靶向 CDK 6 有效抑制癌细胞的生长<sup>[51]</sup>。有研究发现,转录因子肝 X 受体激活并促进 miR-124-3p 的表达,抑制 cyclin D1 和 CDK 6 而显著抑制 HCC 细胞的生长<sup>[52]</sup>。MiR-124 对肝癌细胞的生长有很明显的抑制作用,并且它在靶向治疗方面也取得了相应成就,今后还可能制作出通过靶向不同位点的药物来抑制肝癌的发展。

## 2.5 miR-155

MicroRNA-155 (miR 155) 是免疫细胞发育的调节剂,通常被认为具有免疫刺激性<sup>[53]</sup>。有研究报道指出 miR-155 与炎症密切相关,可以促进人类白血病的进展,是白血病的关键因素之一<sup>[54]</sup>。有文献报道 miR-155 可以作为多种转移性癌症的肿瘤抑制因子,直接靶向垂体腺瘤中的叉头盒蛋白 C1 (FOXC1)。MiR-155 通过靶向 SRPK 1 抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭等<sup>[55]</sup>。MiR-155 调节肿瘤微环境中功能性髓源性抑制细胞 (MDSC) 的积累,具体地说,通过至少两种机制介导 MDSC 抑制活性,包括抑制细胞因子信号抑制物 (SOCS1) 和降低 CD4<sup>+</sup>、Foxp3<sup>+</sup>。MiR-155 是一种肿瘤调节因子,不特异于某一器官,并且在大多数炎症性疾病和实体瘤中显示出明显的变化,例如神经炎症、糖尿病、血液恶性肿瘤和肺癌,通常在多种实体瘤中过表达,而体外抑制 miR-155 有助于消除癌细胞<sup>[56]</sup>。一些报告表明,miR-155 有助于控制细胞生长、分化和存活的复杂分子机制,在癌症发展过程中起重要作用,比如,在患者样品中,miR-155 通常与 SOCS1、内质网跨膜蛋白 (SEL1L)、靶点 CDC73 等呈负相关<sup>[57]</sup>。MiR-155 与肝癌密切相关,它可

能作为未来肝癌治疗的靶点，我们需要进一步探讨它对人类肝癌发生发展的影响，从而抑制肝癌的发展。

目前外泌体 miRNA 在肝癌的治疗中发挥重要的作用，本篇中我们着重介绍了四个 miRNA 的功能以及它们对肝癌的影响。在当下，miR-122 的过表达降低了 HCC 细胞系的致瘤性，有明显的抑制肝癌发展的作用，并且它与化疗的组合治疗方法可能抑制肝癌细胞的繁殖，未来可以在这方面有更多研究；miR-9-5p 可通过不同的通道促进或抑制肿瘤的发展，未来可能成为预测肝癌

发生的标志物；miR-21 在肝癌中高度表达并具有促癌作用，可作为肝癌的预后指标，通过监测 miR-21 的表达预测肝癌的发生，miR-21-3p 也可以通过增加或减少 FBP 1 的表达以达到抑制或促进肝癌的作用；miR-124 可通过靶向 CDK 6 基因有效抑制肝癌的扩散，有助于靶向治疗药物的开发；miR-155 是一种肿瘤发生调节因子，在癌症的发展过程中有重要作用，未来可能作为肝癌治疗的靶点。通过研究外泌体 miRNA 的调控机制与潜在靶点，可以肝癌的防治提供新的选择。

#### 参考文献：

[1] X. Li, P. Ramadori, D. Pfister, M. Seehawer, L. Zender, M. Heikenwalder, The immunological and metabolic landscape in primary and metastatic liver cancer, *Nature Reviews Cancer* 21 (2021) 541–557.

[2] D. Anwanwan, S.K. Singh, S. Singh, V. Saikam, R. Singh, Challenges in liver cancer and possible treatment approaches, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Reviews on Cancer* 1873 (2020).

[3] D.M. Pereira, P.M. Rodrigues, P.M. Borralho, C.M.P. Rodrigues, Delivering the promise of miRNA cancer therapeutics, *Drug Discovery Today* 18 (2013) 282–289.

[4] R. Mohr, B. Özdirik, J. Lambrecht, M. Demir, J. Eschrich, L. Geisler, T. Hellberg, S.H. Loosen, T. Luedde, F. Tacke, L. Hammerich, C. Roderburg, From Liver Cirrhosis to Cancer: The Role of Micro-RNAs in Hepatocarcinogenesis, *International Journal of Molecular Sciences* 22 (2021).

[5] L. Fabris, Y. Ceder, A.M. Chinnaiyan, G.W. Jenster, K.D. Sorensen, S. Tomlins, T. Visakorpi, G.A. Calin, The Potential of MicroRNAs as Prostate Cancer Biomarkers, *European Urology* 70 (2016) 312–322.

[6] C. He, S. Zheng, Y. Luo, B. Wang, Exosome Theranostics: Biology and Translational Medicine, *Theranostics* 8 (2018) 237–255.

[7] L. Doyle, M. Wang, Overview of Extracellular Vesicles, Their Origin, Composition, Purpose, and Methods for Exosome Isolation and Analysis, *Cells* 8 (2019).

[8] X. Zhou, Z. Li, M. Qi, P. Zhao, Y. Duan, G. Yang, L. Yuan, Brown adipose tissue-derived exosomes mitigate the metabolic syndrome in high fat diet mice, *Theranostics* 10 (2020) 8197–8210.

[9] H. Wang, Z. Lu, X. Zhao, Tumorigenesis, diagnosis, and therapeutic potential of exosomes in liver cancer, *Journal of Hematology & Oncology* 12 (2019).

[10] R.J. Simpson, J.W.E. Lim, R.L. Moritz, S. Mathivanan, Exosomes: proteomic insights and diagnostic

potential, *Expert Review of Proteomics* 6 (2014) 267–283.

[11] H. Zhang, T. Deng, R. Liu, M. Bai, L. Zhou, X. Wang, S. Li, X. Wang, H. Yang, J. Li, T. Ning, D. Huang, H. Li, L. Zhang, G. Ying, Y. Ba, Exosome-delivered EGFR regulates liver microenvironment to promote gastric cancer liver metastasis, *Nature Communications* 8 (2017).

[12] B. Li, Y. Cao, M. Sun, H. Feng, Expression, regulation, and function of exosome - derived miRNAs in cancer progression and therapy, *The FASEB Journal* 35 (2021).

[13] S. Lin, R.I. Gregory, MicroRNA biogenesis pathways in cancer, *Nature Reviews Cancer* 15 (2015) 321–333.

[14] M. Salehi, M. Sharifi, Exosomal miRNAs as novel cancer biomarkers: Challenges and opportunities, *Journal of Cellular Physiology* 233 (2018) 6370–6380.

[15] R.E. Drury, D. O’ Connor, A.J. Pollard, The Clinical Application of MicroRNAs in Infectious Disease, *Frontiers in Immunology* 8 (2017).

[16] T. Fang, H. Lv, G. Lv, T. Li, C. Wang, Q. Han, L. Yu, B. Su, L. Guo, S. Huang, D. Cao, L. Tang, S. Tang, M. Wu, W. Yang, H. Wang, Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer, *Nature Communications* 9 (2018).

[17] G.A. Calin, C.D. Dumitru, M. Shimizu, Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia, (2002).

[18] S. Thakral, K. Ghoshal, miR-122 is a Unique Molecule with Great Potential in Diagnosis, Prognosis of Liver Disease, and Therapy Both as miRNA Mimic and Antimir, *PubMed Central* (2015).

[19] C. Jopling, Liver-specific microRNA-122: Biogenesis and function, *RNA Biology* 9 (2014) 137–142.

[20] Y. Seo, Y. Kang, Y. Ham, PLK1-ELAVL1/HuR-miR-122 signaling facilitates hepatitis C virus proliferation, *Proceedings of the National Academy of*

Sciences 119 (2022).

[21] K. Song, MiR-122 in hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection, *World Journal of Hepatology* 7 (2015).

[22] S. Bai, M.W. Nasser, B. Wang, S.-H. Hsu, J. Datta, H. Kutay, A. Yadav, G. Nuovo, P. Kumar, K. Ghoshal, MicroRNA-122 Inhibits Tumorigenic Properties of Hepatocellular Carcinoma Cells and Sensitizes These Cells to Sorafenib, *Journal of Biological Chemistry* 284 (2009) 32015-32027.

[23] H. Kutay, S. Bai, J. Datta, T. Motiwala, I. Pogribny, W. Frankel, S.T. Jacob, K. Ghoshal, Downregulation of miR - 122 in the rodent and human hepatocellular carcinomas, *Journal of Cellular Biochemistry* 99 (2006) 671-678.

[24] M. Panigrahi, M.A. Palmer, J.A. Wilson, MicroRNA-122 Regulation of HCV Infections: Insights from Studies of miR-122-Independent Replication, *Pathogens* 11 (2022).

[25] G. Lou, X. Song, F. Yang, S. Wu, J. Wang, Z. Chen, Y. Liu, Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma, *Journal of Hematology & Oncology* 8 (2015).

[26] M. Khafaei, E. Rezaie, A. Mohammadi, P. Shahnazi Gerdehsang, S. Ghavidel, S. Kadkhoda, A. Zorrieh Zahra, N. Forouzanfar, H. Arabameri, M. Tavallaie, miR - 9: From function to therapeutic potential in cancer, *Journal of Cellular Physiology* 234 (2019) 14651-14665.

[27] M.-L. Chen, C.-G. Hong, T. Yue, H.-M. Li, R. Duan, W.-B. Hu, J. Cao, Z.-X. Wang, C.-Y. Chen, X.-K. Hu, B. Wu, H.-M. Liu, Y.-J. Tan, J.-H. Liu, Z.-W. Luo, Y. Zhang, S.-S. Rao, M.-J. Luo, H. Yin, Y.-Y. Wang, K. Xia, S.-Y. Tang, H. Xie, Z.-Z. Liu, Inhibition of miR-331-3p and miR-9-5p ameliorates Alzheimer's disease by enhancing autophagy, *Theranostics* 11 (2021) 2395-2409.

[28] F. Gao, Z.-L. Zhao, W.-T. Zhao, Q.-R. Fan, S.-C. Wang, J. Li, Y.-Q. Zhang, J.-W. Shi, X.-L. Lin, S. Yang, R.-Y. Xie, W. Liu, T.-T. Zhang, Y.-L. Sun, K. Xu, K.-T. Yao, D. Xiao, miR-9 modulates the expression of interferon-regulated genes and MHC class I molecules in human nasopharyngeal carcinoma cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 431 (2013) 610-616.

[29] X. Li, Z. Zeng, J. Wang, Y. Wu, W. Chen, L. Zheng, T. Xi, A. Wang, Y. Lu, MicroRNA-9 and breast cancer, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 122 (2020).

[30] E. Bandres, X. Agirre, N. Bitarte, N. Ramirez, R.

Zarate, J. Roman - Gomez, F. Prosper, J. Garcia - Foncillas, Epigenetic regulation of microRNA expression in colorectal cancer, *International Journal of Cancer* 125 (2009) 2737-2743.

[31] D. Nass, S. Rosenwald, E. Meiri, S. Gilad, H. Tabibian-Keissar, A. Schlosberg, H. Kuker, N. Sion-Vardy, A. Tobar, O. Kharenko, E. Sitbon, G. Lithwick Yanai, E. Elyakim, H. Cholakh, H. Gibori, Y. Spector, Z. Bentwich, I. Barshack, N. Rosenfeld, MiR-92b and miR-9/9\* Are Specifically Expressed in Brain Primary Tumors and Can Be Used to Differentiate Primary from Metastatic Brain Tumors, *Brain Pathology* 19 (2009) 375-383.

[32] H.C. Chen, G.H. Chen, Y.H. Chen, W.L. Liao, C.Y. Liu, K.P. Chang, Y.S. Chang, S.J. Chen, MicroRNA deregulation and pathway alterations in nasopharyngeal carcinoma, *British Journal of Cancer* 100 (2009) 1002-1011.

[33] C.-Y. Jia, W. Xiang, J.-B. Liu, G.-X. Jiang, F. Sun, J.-J. Wu, X.-L. Yang, R. Xin, Y. Shi, D.-D. Zhang, W. Li, Z. Zuberi, J. Zhang, G.-X. Lu, H.-M. Wang, P.-Y. Wang, F. Yu, Z.-W. Lv, Y.-S. Ma, D. Fu, MiR-9-1 Suppresses Cell Proliferation and Promotes Apoptosis by Targeting UHRF1 in Lung Cancer, *Technology in Cancer Research & Treatment* 20 (2021).

[34] T. Si, L. Huang, T. Liang, P. Huang, H. Zhang, M. Zhang, X. Zhou, Ruangan Lidan decoction inhibits the growth and metastasis of liver cancer by downregulating miR-9-5p and upregulating PDK4, *Cancer Biology & Therapy* 24 (2023).

[35] Z. Liu, J.Y. Chen, Y. Zhong, L. Xie, J.S. Li, lncRNA MEG3 inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells by sponging miR-9-5p to upregulate SOX11, *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 52 (2019).

[36] H. Hu, W. Huang, H. Zhang, J. Li, Q. Zhang, Y.-R. Miao, F.-F. Hu, L. Gan, Z. Su, X. Yang, A.-Y. Guo, A miR-9-5p/FOXO1/CPEB3 Feed-Forward Loop Drives the Progression of Hepatocellular Carcinoma, *Cells* 11 (2022).

[37] F.W. Xiao Dong, Ying Xue, ZhiPeng Lin, WeiFeng Song, Ning Yang and Qi Li, MicroRNA-9-5p downregulates Klf4 and influences the progression of hepatocellular carcinoma via the AKT signaling pathway, *INTERNATIONAL JOURNAL OF MOlecular medicine* 43: 1417-1429, 2019.

[38] Z. Shu, F. Gao, Q. Xia, M. Zhang, MiR-9-5p promotes cell proliferation and migration of hepatocellular carcinoma by targeting CPEB3, *Future Science Group* (2021).

[39] Surina, R.A. Fontanella, L. Scisciola, R.

Marfella, G. Paolisso, M. Barbieri, miR-21 in Human Cardiomyopathies, *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8 (2021).

[40] S.M. Hammond, An overview of microRNAs, *Advanced Drug Delivery Reviews* 87 (2015) 3-14.

[41] P.P. Medina, M. Nolde, F.J. Slack, OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma, *Nature* 467 (2010) 86-90.

[42] M.E. Hatley, D.M. Patrick, M.R. Garcia, J.A. Richardson, R. Bassel-Duby, E. van Rooij, E.N. Olson, Modulation of K-Ras-Dependent Lung Tumorigenesis by MicroRNA-21, *Cancer Cell* 18 (2010) 282-293.

[43] Y.S. Feng, J.M. Zhou, C.H. Sun, J. Zhu, J. Yang, L. Guo, The diagnostic value of miR-21 combined with CT in patients with liver cancer, *Clinical and Translational Oncology* 23 (2020) 1238-1244.

[44] J. Zou, X. Zhu, D. Xiang, Y. Zhang, J. Li, Z. Su, L. Kong, H. Zhang, LIX1-like protein promotes liver cancer progression via miR-21-3p-mediated inhibition of fructose-1,6-bisphosphatase, *Acta Pharmaceutica Sinica B* 11 (2021) 1578-1591.

[45] S. Ghafouri-Fard, H. Shoorei, Z. Bahroudi, A. Abak, J. Majidpoor, M. Taheri, An update on the role of miR-124 in the pathogenesis of human disorders, *Biomedicine & Pharmacotherapy* 135 (2021).

[46] E.A. Braga, M.V. Fridman, A.M. Burdenny, E.A. Filippova, V.I. Loginov, I.V. Pronina, A.A. Dmitriev, N.E. Kushlinskii, Regulation of the Key Epithelial Cancer Suppressor miR-124 Function by Competing Endogenous RNAs, *International Journal of Molecular Sciences* 23 (2022).

[47] Y. Feng, W. Jiang, W. Zhao, Z. Lu, Y. Gu, Y. Dong, miR-124 regulates liver cancer stem cells expansion and sorafenib resistance, *Experimental Cell Research* 394 (2020).

[48] H. Xiang, M. Luo, P. Hou, Z. Xiao, Z. Huang, Q. Feng, R. Zhang, Y. Li, L. Wu, miR-124-3p combined with miR-506-3p delay hepatic carcinogenesis via modulating sirtuin 1, *Biomarkers* 26 (2021) 196-206.

[49] T. Demir, S.S. Lee, A.O. Kaseb, Systemic therapy of liver cancer, *Mechanisms and Therapy of Liver Cancer* 2021, pp. 257-294.

[50] Z.-b. Dong, H.-m. Wu, Y.-c. He, Z.-t. Huang, Y.-h. Weng, H. Li, C. Liang, W.-m. Yu, W. Chen, MiRNA-124-3p.1 sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib by regulating FOXO3a by targeting AKT2 and SIRT1, *Cell Death & Disease* 13 (2022).

[51] R. Sanuki, T. Yamamura, Tumor Suppressive Effects of miR-124 and Its Function in Neuronal Development, *International Journal of Molecular Sciences* 22 (2021).

[52] D. Zhong, X. Lyu, X. Fu, P. Xie, M. Liu, F. He, G. Huang, Upregulation of miR-124-3p by Liver X Receptor Inhibits the Growth of Hepatocellular Carcinoma Cells Via Suppressing Cyclin D1 and CDK6, *Technology in Cancer Research & Treatment* 19 (2020).

[53] S. Chen, L. Wang, J. Fan, C. Ye, D. Dominguez, Y. Zhang, T.J. Curiel, D. Fang, T.M. Kuzel, B. Zhang, Host miR155 Promotes Tumor Growth through a Myeloid-Derived Suppressor Cell - Dependent Mechanism, *Cancer Research* 75 (2015) 519-531.

[54] X. Xin, Y. Lu, S. Xie, Y. Chen, X. Jiang, S. Song, L. Wang, H. Pu, X. Gui, T. Li, J. Xu, J. Li, S. Jia, D. Lu, miR-155 Accelerates the Growth of Human Liver Cancer Cells by Activating CDK2 via Targeting H3F3A, *Molecular Therapy - Oncolytics* 17 (2020) 471-483.

[55] Q. Wang, G.-t. Wang, W.-h. Lu, MiR-155 Inhibits Malignant Biological Behavior of Human Liver Cancer Cells by Regulating SRPK1, *Technology in Cancer Research & Treatment* 20 (2021).

[56] X.A.W. Xue, Jing %A Fu, Ke %A Dai, Shu %A Wu, Rui %A Peng, Cheng %A Li, Yunxia, The role of miR-155 on liver diseases by modulating immunity, inflammation and tumorigenesis %J INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY, 116 (2023) null-null.

[57] Z. Chen, T. Ma, C. Huang, T. Hu, J. Li, The Pivotal Role of microRNA - 155 in the Control of Cancer, *Journal of Cellular Physiology* 229 (2014) 545-550.

---

基金项目：2022年湖北省科技计划项目(2022 BCE059)项目；2023年孝感市自然科学计划项目(XGKJ 2023010037)

---

通讯作者：郑燕(1993-)，女，硕士，湖北十堰人，主要从事中药资源及药用植物方面研究。