

miRNA在肝细胞癌中的调控机制及中医药干预现状

李诗旖¹, 程豪¹, 计春燕^{1,2*}, 孙俊^{1,2}, 薛娟²

(1. 湖北中医药大学第一临床学院, 武汉 430065; 2. 湖北省中西医结合医院, 武汉 430015)

[摘要] 肝细胞癌(HCC)作为常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在全球范围内持续攀升,对人类健康构成严重威胁。然而,其传统治疗手段存在一定局限性,因此,探索新的治疗策略显得尤为迫切。近年来,随着对微小核糖核酸(miRNA)在肿瘤发生发展中调控机制的深入研究,其已成为HCC诊断与治疗的新靶点。中药作为传统治疗手段,因其多成分、多通路、多靶点的整体调节特性,在通过调控miRNA治疗HCC方面展现出广阔前景。为此,该文通过综述近年来关于miRNA在HCC中的作用及中医药干预研究进展,发现多种miRNA在HCC细胞的周期调控、增殖与凋亡、侵袭转移、免疫微环境及耐药等过程中发挥关键作用。总结出中药有效成分、提取物、药对及复方通过作用于特定miRNA,进而调控其下游靶基因表达,影响HCC细胞的恶性行为,发挥抗癌作用。通过该研究,以期以miRNA作为HCC的潜在生物标志物和治疗靶点提供理论依据,同时也为开发基于miRNA的中医药靶向治疗策略提供新思路。

[关键词] 肝细胞癌; 微小核糖核酸; 中医药; 有效成分; 药对; 复方; 生物标志物

[中图分类号] R242;R979.1;R256 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)11-0323-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260168

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260212.1037.004>

[网络出版日期] 2026-02-12 13:37:00 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Regulatory Mechanisms of miRNA in Hepatocellular Carcinoma and Current Status of Traditional Chinese Medicine Intervention: A Review

LI Shiyi¹, CHENG Hao¹, JI Chunyan^{1,2*}, SUN Jun^{1,2}, XUE Juan²

(1. First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;
2. Hubei Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan 430015, China)

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC), as one of the common malignant tumours, has seen a continuous rise in incidence and mortality worldwide, posing a serious threat to human health. However, traditional treatments have certain limitations, therefore, the exploration of new therapeutic strategies is particularly urgent. In recent years, with in-depth research on the regulatory mechanisms of microRNA (miRNA) in tumour occurrence and development, it has become new targets for HCC diagnosis and treatment. As a traditional treatment method, Chinese medicine, due to its multi-component, multi-pathway, and multi-target overall regulatory characteristics, shows broad prospects in treating HCC by regulating miRNAs. Accordingly, this paper reviews recent studies on the role of miRNAs in HCC and research advances in traditional Chinese medicine interventions, finding that various miRNAs play key roles in HCC cell cycle regulation, proliferation and apoptosis, invasion and metastasis, immune microenvironment, and drug resistance. It summarises how active ingredients, extracts, medicinal pairs, and formulas of Chinese medicine act on specific miRNAs to regulate their downstream target gene expression, affecting the malignant behaviour of HCC cells and exerting anti-cancer effects. This study aims to provide a theoretical basis for miRNAs as potential biomarkers and therapeutic targets for HCC, as well as to offer new ideas for developing miRNA-based targeted Chinese medicine therapies.

[Keywords] hepatocellular carcinoma; microRNA; traditional Chinese medicine; active constituents; medicinal pairs; formulas; biomarkers

[收稿日期] 2025-11-26

[基金项目] 湖北省中医药管理局中医药科研项目青年人才项目(ZY2025Q017);湖北省时珍工程人才项目(鄂卫函[2024]256号);湖北省中西医结合医院“杏林人才工程”院级科研重点项目(H2023Z005);鄂州市科技计划项目(EZ01-007-20230067)

[第一作者] 李诗旖,在读硕士,从事中西医结合治疗消化系统疾病研究,E-mail:li23061111@163.com

[通信作者] * 计春燕,主任医师,硕士生导师,从事中西医结合治疗消化系统疾病研究,E-mail:574900945@qq.com

肝细胞癌(HCC)是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,其发病率与死亡率居高不下,尤其在亚洲地区构成了严峻的公共卫生挑战,慢性乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染仍是最主要的致病因素^[1]。尽管近年来在外科手术、局部消融、经动脉化疗栓塞及分子靶向药物等治疗领域取得了一定进展,但仍存在HCC患者早期诊断困难、总体预后仍不理想,肿瘤的高复发率、易转移性及日益突出的化疗耐药问题,成为制约临床疗效提升的主要瓶颈^[2]。因此,深入探索HCC发生发展的分子机制,并据此寻找新的早期诊断标志物与高效的治疗靶点,已成为当前HCC研究领域亟待解决的核心课题。

在这一背景下,微小核糖核酸(miRNA)作为一类内源性的、短链非编码RNA分子,广泛参与包括细胞增殖、凋亡、分化、代谢及应激反应在内的几乎所有核心生物学过程,因此,日益受到研究者的广泛关注。在肿瘤领域,大量研究证实,一方面,部分miRNA作为抑癌性miRNA(TS-miRNA)的表达下调或缺失,会解除其对原癌基因的抑制,从而驱动肿瘤的发生;另一方面,致癌性miRNA(OncomiR)可直接抑制抑癌基因的功能,促进肿瘤的恶性进展^[3]。在HCC中,特定的miRNA谱式变化已被证实与细胞的周期失控、凋亡逃逸、侵袭转移及肿瘤免疫微环境的重塑等关键病理环节密切相关^[4]。这些发现不仅揭示了miRNA在HCC演进中的核心调控地位,也使其成为极具潜力的新型诊断生物标志物、预后判断指标及分子治疗靶点。

与此同时,中医药在恶性肿瘤的防治中积累了大量实践经验,并以其多成分、多靶点、整体调节的独特优势,展现出广阔的临床应用前景,许多中药单体成分被证实具有显著的抗癌效应^[5]。近年来大量研究证实,中医药能够通过调节miRNA的表达,进而影响其下游关键信号通路,最终抑制HCC细胞的增殖、侵袭及促进其凋亡,并逆转免疫抑制微环境。但现有研究主要聚焦于中医药干预单一miRNA在HCC中的功能,缺乏系统性归纳总结miRNA调控网络。基于此,本文旨在系统梳理miRNA在HCC发生发展中的多维作用机制,并重点综述近年来中医药通过调控特定miRNA表达干预HCC的研究进展,以期为深入理解中医药抗HCC的科学内涵,推动miRNA作为HCC新型生物标志物的转化应用,以及探索中西医结合靶向治疗HCC的新策略提供有力的理论依据和创新的研究思路。

1 miRNA加工及作用途径

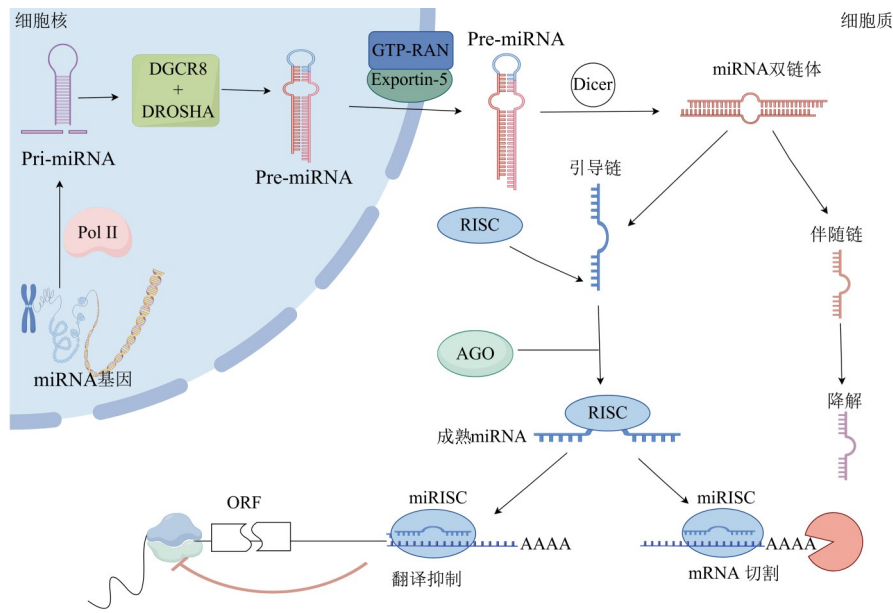
miRNA是一类内源性的非编码RNA分子,其长度约为22个核苷酸,他们作为关键的基因表达调控因子,主要作用于转录后水平,广泛参与各种细胞生物学过程可调控细胞增殖、分化和命运决定、免疫调节,且miRNA的异常表达与多种疾病密切相关^[6]。miRNA的生成起始于细胞核中的miRNA基因,首先由RNA聚合酶II转录生成具有稳定茎环结构的初级miRNA(pri-miRNA),随后被由Drosha酶和DiGeorge综合征关键区域8(DGCR8)蛋白组成的“微处理器复合物”识别并剪切,生成长度约为70个核苷酸的前体miRNA(pre-miRNA)。新生成的pre-miRNA通过输出蛋

白-5(Exportin-5)与三磷酸鸟苷(GTP)结合的Ran蛋白被主动转运出细胞核,进入细胞质。在细胞质中,另一种关键酶——双链RNA切割酶(Dicer,属RNase III家族)对pre-miRNA进行切割,产生长度约22个核苷酸的双链miRNA分子。随后,其中一条链(称为引导链)被选择性加载到RNA诱导的沉默复合体(RISC)中,这一选择过程依赖于序列特性及Argonaute(AGO)蛋白的亲合力,至此,加载了单链miRNA的RISC成为具有功能活性的复合物^[7]。成熟的miRNA主要通过其5'端的种子序列(通常是第2~8个核苷酸)与目标mRNA的3'-非翻译区(3'-UTR)互补配对,其具体作用机制根据互补程度的不同,主要分为2种方式:当miRNA与靶mRNA序列高度互补时,RISC复合物中的AGO2蛋白会直接切割并降解靶mRNA分子,从而彻底阻止其翻译成蛋白质;当miRNA与靶mRNA仅为部分互补时,RISC复合物则不会切割mRNA,而是通过抑制翻译的起始或延伸步骤,或加速mRNA的去腺苷化过程,来有效阻断蛋白质的合成,最终降低靶蛋白的表达水平^[8]。见图1。

2 miRNA在HCC中的作用机制

2.1 miRNA调控HCC细胞周期分化 正常肝细胞的周期性增殖失控是HCC的核心特征。miRNA通过靶向细胞周期因子,进一步影响细胞周期蛋白(Cyclins)、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶(CDK)和细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶因子(CDKI)这些核心元件的表达和活性,调控癌细胞周期分化。不同miRNA在HCC细胞中的表达与肿瘤进展密切相关,研究发现miR-138^[9]、miR-144^[10]、miR-186^[11]、miR-497p/195簇等在HCC细胞中下调,从而抑制Cyclin、CDK表达,诱导G₁期阻滞,抑制癌细胞异常增殖^[12]。研究表明通过上调在HCC细胞中缺失的miR-122表达可抑制分泌型糖蛋白/β-连环蛋白(Wnt/β-catenin)信号通路的关键蛋白β-catenin、细胞髓细胞瘤病毒癌基因同源物(c-Myc)等表达,从而调控其下游Cyclin-CDK复合物活性抑制细胞G₁/S期转换^[13]。肿瘤抑制蛋白p53是细胞周期关键负调控因子,在HCC中高表达的miR-377-3p会下调早期生长反应蛋白1(EGR1),削弱p53的激活^[14]。CDKI是细胞周期调控的核心负性调节因子,主要通过抑制Cyclin-CDK复合物活性参与调控G₁/S期转换及DNA损伤应答。该家族主要分为Cip/Kip(p21、p27)和INK4(p16)两大类。p21是miR-106b和miR-93的直接靶点,而miR-221和miR-222则可与p27的3'-UTR靶位点结合,负调控其表达。这些miRNA通过在HCC细胞中显著上调来抑制p21和p27的表达,增加S期细胞数量,最终加速HCC生长^[15-16]。miR-155通过靶向组蛋白H3.3(H3F3A)的3'-UTR,抑制其翻译能力,进而影响组蛋白甲基化修饰,促进细胞周期蛋白CDK2的转录和翻译,抑制p21的表达和功能,促进HCC细胞周期运行,促进增殖^[17]。细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶抑制因子1B(CDKN1B)是miR-452直接靶点,研究表明上调HCC中miR-452表达,会沉默CDKN1B,抑制HCC细胞G₁期向S期转换^[18]。

2.2 miRNA调控HCC细胞增殖与凋亡 HCC的增殖与凋亡失衡是肿瘤发生和进展的关键标志之一。miRNA通过多



注: Pol II. 核糖核酸聚合酶 II; miRISC. 微小核糖核酸-沉默复合体复合物

图1 miRNA在HCC的加工及作用机制示意

Fig. 1 Processing and mechanism of miRNA in HCC

种机制在HCC细胞增殖过程中发挥重要作用。磷酸肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt),是细胞增殖的主要信号通路,其通过磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)而发挥其功能,miR-199a-3p被确定为TS-miRNA,研究发现可通过诱导HCC细胞中miR-199a-3p高表达,从而抑制mTOR表达,抑制PI3K/Akt通路活性,从而抑制癌细胞增殖^[19]。磷酸酶与张力蛋白同源物基因(PTEN)是该通路主要负调控因子,miR-21、miR-221、miR-222等在HCC组织中高表达,通过抑制PTEN、p27和p57等抑癌基因,增强PI3K/Akt信号通路,从而增加Cyclin D₁和CDK2的表达,推进G₁/S期的过渡,促进细胞进入增殖状态^[20]。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族蛋白在凋亡调控中扮演核心角色,包括[抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-w、髓细胞白血病1(Mcl-1)]和促凋亡蛋白[Bcl-2相关X蛋白(Bax)、Bcl-2相互作用介导因子(Bim)]。具有促凋亡功能的miRNA(miR-122、Let-7、miR-101、miR-29)通常在HCC细胞中下调,导致抗凋亡蛋白Bcl-2、Mcl-1、Bcl-W水平升高,而具有抗凋亡功能的miRNA(如miR-221、miR-25)则上调,抑制了促凋亡蛋白Bim、Bim表达,增强了癌细胞的生存能力,抑制癌细胞的凋亡^[20]。miR-20a-5p通过直接结合线粒体凋亡因子细胞色素c(CYCS)的3'-UTR,抑制CYCS的表达与释放,进而阻断促凋亡蛋白胱天蛋白酶-3/7(Caspase-3/7)的激活^[21]。趋化因子(CXC)同样参与在细胞增殖与凋亡过程,而miRNA-3188通过靶向抑制CXC配体14调节HCC的生长和凋亡^[22]。

2.3 miRNA调控HCC细胞侵袭与转移 miRNA对于HCC细胞侵袭与转移调控作用涉及到细胞外基质(ECM)重构、重编程细胞骨架与运动、上皮间质转化(EMT)、表观遗传与干细胞特性等多个方面。miR-21、miR-221/222直接抑制PTEN,PTEN的失活导致其下游的PI3K/Akt信号通路被持

续激活,从而持续激活粘斑激酶(FAK),上调基质金属蛋白酶-2/9(MMP-2/9)^[23];miR-181b直接靶向转化生长因子- β (TGF- β)从而抑制金属蛋白酶组织抑制剂3(TIMP3),削弱对MMP-2/9活性的抑制,导致ECM被过度降解,增强HCC细胞侵袭能力^[24]。细胞骨架重组是癌细胞获得运动能力、改变自身形态、并强行穿过组织屏障的核心执行环节,同源三磷酸鸟苷(Rho GTP)通路是其核心作用通路。miR-151直接抑制Rho GDP解离抑制剂(RhoGDI)从而激活该通路核心蛋白白蛋白Ras相关C3肉毒毒素底物1(Rac1)、细胞分裂周期蛋白42(Cdc42)等,失控的Rac1和Cdc42驱动HCC细胞前端大量形成片状伪足和丝状伪足,从而使癌细胞运动性、伸展性和侵袭性被极大增强^[25-26]。细胞间质-上皮转化因子(c-Met)是肝细胞生长因子(HGF)的受体,其过度激活是HCC转移的主要驱动力。miR-1、miR-34a、miR-23b、miR-199a-3p都是直接靶向c-Met的miRNA,在HCC中,这些miRNA的缺失导致c-Met蛋白水平升高,进而持续激活其下游的丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)和PI3K/Akt信号通路,极大增强了癌细胞的增殖、迁移、侵袭及对凋亡的抵抗能力^[27]。EMT是癌细胞获得迁移和侵袭能力的核心步骤。研究显示在HCC组织高表达的miR-19a通过抑制E-钙黏蛋白(E-cadherin)并促进间质标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)表达,而miR-139-5p的表达下调,则会促进锌指E盒结合同源框1/2(ZEB1/2)转录,上调N-cadherin、波形蛋白(Vimentin),抑制E-cadherin,激活EMT进程,增强HCC细胞的迁移和侵袭能力^[28-29]。miR-124、miR-203、miR-200家族、miR-144/451a、miR-22等抑癌miRNA在HCC中因启动子高甲基化或组蛋白H3K27me3修饰而表达下调,失去对CDK6、Vimentin、SET和MYND结构域蛋白3(SMYD3)、表皮生长因子受体(EGFR)、MMP-9等促转移靶基因的抑制,从而增强癌

细胞EMT、迁移、和侵袭能力^[30]。

2.4 miRNA与HCC免疫微环境 miRNA通过调控多种免疫细胞及相关免疫抑制分子来影响HCC的免疫反应。研究表明恢复miR-570、miR-26b-5p在HCC中表达,可促进辅助性T细胞CD4⁺T和细胞毒性T细胞CD8⁺T细胞的功能并促进其分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α), γ 干扰素(IFN- γ),白细胞介素(IL)-2、IL-6等多种细胞因子^[31-32]。而在HCC中转录因子p65与miR-23a的启动子结合,抑制miR-23a的转录,导致其表达下降,miR-23a低表达诱导C-C基序趋化因子配体22(CCL22)高表达从而使大量调节性T细胞(Treg)被募集到肿瘤微环境,抑制其他效应T细胞的功能,实现免疫逃逸。研究表明用p65抑制剂可上调miR-23a,从而抑制CCL22和Treg募集,克服HCC细胞免疫逃逸^[33]。肿瘤相关巨噬细胞(TAM)是TME中最丰富的免疫细胞之一,其M1(抗肿瘤)和M2(促肿瘤)极化状态动态平衡,决定HCC的进展。Krüppel样因子4(KLF4)是M2极化的关键转录因子,研究表明上调miR-206表达可直接抑制KLF4,增加M1型标志物CCL2的表达,驱动巨噬^[34]。程序性死亡配体1(PD-L1)是另一种重要的免疫抑制分子,对于HCC细胞免疫逃逸和耐药有着重要影响,研究证实,miR-211与PD-L1在HCC组织及细胞中均呈高表达,且二者表达水平呈显著正相关,提示miR-211可能通过PD-L1依赖性免疫逃逸机制促进HCC进展。此外,该研究表明,过表达桥接整合因子1(BIN1)可逆转miR-211对HCC细胞PD-L1表达的上调作用,提示miR-211可能通过靶向抑制BIN1,进而调控PD-L1介导的HCC细胞免疫逃逸过程^[35]。

2.5 miRNA调控HCC耐药 miRNA在调控HCC耐药性主要是通过参与药物转运、细胞凋亡、细胞自噬等方面来影响HCC细胞对化疗药物(如顺铂、5-氟尿嘧啶)和靶向药物(如索拉非尼)的敏感性。在药物转运方面,特定miRNA的表达变化会调节膜转运蛋白的活性,影响细胞内药物浓度。miR-491-3p、miR-122和miR-223的表达下调会增强三磷酸腺苷结合盒转运蛋白B1(ABCB1)的活性,而miR-133a和miR-326的减少则上调ABCC1,则药物被高效泵出细胞,形成多药耐药^[36]。自噬作为细胞在压力下的生存机制,其水平异常会导致药物降解。miR-142-3p作为自噬关键基因(ATG5、ATG16L1)的负调控因子,其在HCC细胞中的低表达与细胞对索拉非尼的低敏感性密切相关^[37]。miR-26a/b、miR-199a-5p分别对ATG7/12等自噬靶点具有调控作用,研究显示这些miRNA在HCC中的低表达会通过增强自噬流,进而引发对多柔比星和顺铂的耐药^[38-39]。此外,HCC中miR-101的表达缺失,会削弱其通过抑制ATG4D所介导的化疗增敏作用,进而降低顺铂的疗效^[40]。在细胞凋亡层面,miRNA介导的HCC耐药主要体现于对关键信号通路和凋亡调控蛋白的干预。miR-21和miR-216a/217通过抑制PTEN、激活PI3K/Akt信号通路,帮助细胞抵抗索拉非尼与5-氟尿嘧啶^[38,41]。而促凋亡miR-34a和miR-363的下调,则分别通过上调Bcl-2和Mcl-1蛋白水平,增强抗凋亡能力,导致对索拉非尼及顺铂的耐药^[42-43]。

2.6 miRNA与肝炎病毒交互作用 HBV和HCV的慢性感

染是HCC最主要的致病因素,其致癌过程涉及持续的炎症损伤、肝细胞再生及病毒基因产物对宿主细胞功能的直接干扰。在HBV感染过程中,病毒编码的X蛋白(HBx)是调控miRNA表达的关键因子。miR-15b和miR-122可分别靶向HBV基因或宿主因子,直接或间接抑制病毒复制;而miR-146a和miR-375则通过抑制c-Myc等原癌基因发挥保护作用,HBx介导的miRNA表达紊乱使这些miRNA在HCC中表达降低,丧失对原癌基因的抑制作用,此外,HBx还可诱导miR-132启动子甲基化,使其表达沉默,从而解除对PTEN的促进作用及对Akt/mTOR信号通路的抑制,最终促进HCC的发生^[44]。另一方面,HBx还抑制包括Let-7、miR-15a、miR-16、miR-338及miR-422a在内的多个抑癌miRNA,同时上调致癌性miR-21,进而引发HCC的免疫逃逸、增殖与凋亡失衡及转移等恶性表现^[45]。HCV核心蛋白与非结构蛋白同样具有强大的miRNA重编程能力。HCV感染能够改变肝脏特异性miR-122的表达,其核心机制在于病毒RNA的5'-UTR可结合miR-122,病毒通过抑制miR-122来稳定其RNA并促进病毒复制,这不仅扰乱了肝细胞的稳态,同时也形成了促进恶性转化的微环境^[46]。

3 中医药干预miRNA治疗HCC

3.1 中药有效成分

3.1.1 生物碱类 澳洲茄碱与龙葵碱均是可从龙葵属植物中提取的生物碱类化合物,YIN等^[47]研究表明,澳洲茄碱通过上调miR-192-5p,抑制白血病抑制因子(LIF)、半胱氨酸丰富血管生成诱导因子(CYR61)、磷酸化(p)-Akt、p-信号转导与转录激活因子3(STAT3)水平,通过LIF/miR-192-5p/CYR61/Akt轴诱导HCC自噬和凋亡,同时通过LIF/p-STAT3信号传导降低M2极化,改善HCC细胞的免疫微环境,并抑制EMT。龙葵碱则通过下调miRNA-21表达,抑制MMP-2/9、N-cadherin、纤连蛋白和Vimentin表达,上调E-cadherin表达,抑制EMT,减弱HCC细胞增殖和迁移^[48]。紫杉醇作为主要存在于红豆杉中的二萜生物碱类化合物通过上调miR-877-5p,抑制结合酪氨酸3-单加氧酶/色氨酸5-单加氧酶激活蛋白ZETA(YWHAZ)表达,调节miR-877-5p/YWHAZ信号通路,从而促进HCC细胞凋亡^[49];同时在联合猫眼综合征临界区基因(CECR)7小干扰RNA(si-CECR7)干预HCC耐药细胞研究中显示,其通过抑制miR-197,下调Cyclin D₁、Bcl-2、MMP-2表达,上调Bax、E-cadherin、p21表达,抑制HCC细胞增殖、迁移和侵袭,诱导凋亡^[50]。血根碱作为中药博落回的主要有效成分,可通过上调miR-16表达,从而上调p53,下调Bcl-2和Cyclin D₁表达,从而阻滞HCC细胞周期并促进凋亡^[51]。

3.1.2 萜类 榄香酮酸是一种三萜类化合物,乳香是其来源,其通过下调RNA结合蛋白(HNRNPC)抑制circBPTF的生成,解除circBPTF对miR-548m的抑制,进而上调miR-548m以抑制促转移靶基因RNA聚合酶III亚基G(POLR3G)与锌指BTB域蛋白41(ZBTB41),逆转EMT,最终阻断HCC侵袭与肺转移^[52]。穿心莲内酯则通过调控多个miRNA,从多层次发挥抗HCC作用。在抗氧化方面,通过上

调 miR-222-3p 和 miR-106b-5p、下调 miR-377 和 miR-433, 从而激活核因子 E₂ 相关因子/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1) 信号通路, 减轻肝损伤; 在细胞周期调控方面, 诱导 G₂/M 期阻滞并抑制 HIF-1 α 介导 VEGF 表达; 在促进凋亡与抑制转移方面, 通过上调 miR22HG 和 miR-22-3p, 下调 Bcl-2、MMP-9 表达, 上调活化型胱天蛋白酶-3/9 (cleaved Caspase-3/9) 表达, 从而抑制癌细胞增殖、侵袭及肺转移能力^[53-54]。黄芪甲苷上调 miR-150-5p, 促进其与 β -catenin 的 3'-UTR 结合, 进而抑制 β -catenin 表达, 下调 Bcl-2 表达, 上调 Bax 表达, 促进 HCC 细胞凋亡^[55]。齐墩果酸是一种五环三萜类化合物, 可从齐墩果叶、女贞果实等中提取, 研究表明齐墩果酸通过抑制 miR-130b-3p, 上调 PTEN, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 从而抑制巨噬细胞 M2 极化, 增加 CD8 阳性 T 淋巴细胞 (CD8⁺T) 细胞数量来增强抗 PD-L1 抗体的疗效, 调控 HCC 免疫微环境; 上调 miR-122 表达, 降低了 β -catenin 表达, 抑制 Wnt/ β -catenin 通路活性, 上调 E-cadherin 表达, 抑制 N-cadherin 和 V-imentin 的表达, 抑制 EMT, 从而抑制 HCC 迁移和侵袭^[56-57]。从中药丹参中提取的二氢丹参酮是一种二萜类化合物, SU 等^[58] 研究显示其下调 miR-200a-5p 和 miR-100-5p, 抑制 Bcl-2 表达; 并通过上调 miR-27a-5p, 从而上调 Caspase-3/7/9 表达, 诱导 HCC 细胞凋亡。桦木酸主要存在于酸枣仁、山茱萸等中药中, 研究显示其通过解除致癌长链非编码 RNA MALAT1 对 miR-22-3p 的吸附作用, 从而直接抑制其下游凋亡抑制蛋白家族 1/2 (cIAP1/2)、X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP) 和存活素 (survivin) 蛋白表达, 进而阻滞细胞周期于 G₂/M 期, 促进 HCC 细胞凋亡^[59]。

3.1.3 黄酮类化合物 木蝴蝶苷 B 是从中药木蝴蝶提取出天然黄酮类化合物, 其通过下调 miR-221, 上调 PTEN, 并抑制 PI3K 和 p-Akt 表达, 从而使 PI3K/Akt 信号通路失活, 诱导 HCC 细胞凋亡^[60]。1,6,7-三羟基氧杂萘酮是从藤黄中提取的黄酮类化合物, 上调 miR-218 直接抑制 B 细胞特性莫洛尼鼠白血病病毒插入位点-1 (Bmi-1), 阻断其下游 PI3K/Akt/mTOR 与 Wnt/ β -catenin 生存信号, 抑制 HCC 细胞增殖^[61]。芹菜素是广泛存在于黄芩、半边莲等中药之中的黄酮类化合物, 研究显示其通过上调以 miR-199a-3p、miR-34a-5p 为代表的 TS-miRNA, 抑制 MAPK1、细胞周期蛋白 D₁ (Cyclin D₁)、c-Myc 等多个核心致癌靶点, 以诱导细胞周期停滞、促进凋亡; 同时下调 miR-181a-5p、miR-148a-3p 等 OncomiR, 抑制 STAT3、Bcl-2、Smad2 等表达, 从而影响 HCC 细胞周期、凋亡和侵袭^[62]。汉黄芩素通过上调 miR-27b-5p 的表达, 下调 YWHAZ, 阻断其下游 PI3K/Akt/mTOR (下调 p-Akt, p-mTOR) 和 β -catenin/TCF [抑制 β -catenin、T 细胞因子 4 (TCF4)、下游 c-Myc, survivin], 从而抑制 CDK4、Bcl-2 表达, 进而阻滞 HCC 细胞周期 G₀/G₁ 期转化, 促进凋亡; 同时上调 E-cadherin, 下调 N-cadherin, 逆转 EMT 抑制 HCC 转移^[63]。木犀草素是一种广泛分布于中药中的常见黄酮, 金银花、菊花、荆芥等中药均含有该成分, 其通过上调 miR-6809-5p 表达, 抑制其下游致癌基因浮舰蛋白 1 (FLOT1)、FAK、PI3K、Akt、mTOR 磷酸化, 从而调控 miR-6809-5p/FLOT1/FAK 轴与 PI3K/Akt/mTOR, 从而上

调 E-cadherin 表达, 下调 N-cadherin、V-imentin 及锌指转录因子 (Snail、Twist、Slug), 逆转 EMT, 阻遏 HCC 细胞的迁移与侵袭^[64]。三叶青黄酮通过上调 miR-4792 的表达, 抑制其靶基因叉头框蛋白 (Fox)C1 的翻译, 下调 MAPK 信号通路关键蛋白的表达, 并提高细胞内 Ca²⁺ 浓度, 阻滞细胞周期于 G₁ 期, 抑制 HCC 细胞增殖, 促进凋亡^[65]。白杨素是存在木蝴蝶、黄芩等中药中的天然黄酮, 其作用于 HBx-HepG2 细胞后显示 miR-103、PTEN 被显著下调, 且增殖标志物 Ki67 下调而 Caspase-3 表达上升, 说明其可通过 miR-103/PTEN 轴抑制 HCC 细胞增殖, 促进凋亡^[66]。

3.1.4 醌类 大黄素是中药大黄的主要有效成分, 是一种蒽醌类化合物, 其通过抑制 miR-371a-5p, 上调 PTEN, 抑制 PI3K/Akt 信号通路, 解除该通路对自噬的负调控, 上调自噬相关蛋白标志物微管相关蛋白 1 轻链 3 II (LC3 II)、p62, 通过自噬依赖性途径抑制 HCC 增殖^[67]。白花丹醌可增强 miR-302a-3p 表达, 从而下调 ATP 酶铜转运 β (ATP7B) 表达, 触发 HCC 细胞铜凋亡, 抑制增殖与转移^[68]。紫草素是主要从宗皂根、紫草中所提取的萘醌类化合物, 其通过下调 miR-106b, 抑制 TGF- β_1 、p-Smad3 表达, 抑制 TGF- β /Smad 信号传导, 从而下调 N-cadherin、V-imentin 表达, 上调 E-cadherin 表达, 抑制细胞进程和 EMT, 加速 HCC 细胞凋亡^[69]。

3.1.5 多糖类 黄芪多糖通过上调 miR-133a-3p 的表达水平, 下调膜突蛋白 (MSN) 的 mRNA 抑制该蛋白合成, 削弱 MSN 对 PD-L1 膜稳定作用, 降低 PD-L1 表达, 从而解除 PD-1/PD-L1 介导的免疫抑制, 增强 CD⁸ 活性, 从而抑制 HCC 免疫逃逸^[70]。灵芝多糖通过诱导 miRNA-125b 表达, 抑制 Notch1 蛋白的表达, 进而下调关键转录因子 FoxP3, 从而削弱 Treg 细胞的免疫抑制功能, 增加效应 T 细胞 (Teff), 增强 CD⁸ 活性, 重塑 HCC 肿瘤免疫微环境^[71]。山药多糖通过促进 miR-98-5p 与 TGF- β 受体 I (T β R I) 的 3'-UTR 靶向结合, 调控 TGF- β 信号通路, 从而抑制 HCC 细胞增殖、诱导凋亡^[72]。槐耳多糖上调 miR-491-3p, 促进其直接靶向集合 ABCB1 的 3'-UTR 区, 下调 ABCB1 的表达, 降低 P-糖蛋白 (P-gp) 水平, 增加 HCC 细胞对奥沙利铂 (OXA) 敏感性, 从而增强 OXA 抑制细胞增殖的能力^[73]。

3.1.6 其他化合物 姜黄素主要是从中药姜黄中提取的酚类化合物, 其通过上调 miR-378b、miR-134-5p 水平, 进而抑制其下游靶基因 DNA 引物酶大亚基 (PRIM2)、乳腺癌耐药蛋白 (ABCG2) 表达, 上调 Bax、Caspase-3, 下调 Bcl-2、Vimentin、MMP-9, 抑制 HCC 细胞增殖、迁移、侵袭, 并诱导凋亡^[74-75]。松果菊苷是一种主要从管花肉苁蓉提取出的苷类化合物, 其通过促进 miR-30c-5p 和 FoxD1 的 3'-UTR 结合, 抑制 FoxD1 及下游 Krüppel 样因子 12 (KLF12) 转录, 下调 MMP-2/9、N-cadherin, 上调 E-cadherin, 从而阻断 KLF12 介导的侵袭与转移^[76]。中药有效成分通过调控 miRNA 干预 HCC 的机制总结见增强出版附加材料。

3.2 单味中药及其提取物 狼毒提取物通过促进 miR-134-5p 其靶向 Janus 激酶 1 (JAK1) 的 3'-UTR, 阻断 STAT3 磷酸化, 下调增殖细胞核抗原 (PCNA)、Bcl-2、Bcl-xL、Cyclin D₁、

MMP-2/9表达,上调cleaved-Caspase-3、E-cadherin表达,从而抑制HCC增殖与转移^[77]。皂角提取物能显著下调HCC中高表达的miR-21、miR-181b和miR-183,解除其对抑癌靶基因PTEN、TIMP3和程序性细胞死亡因子-4(PDCD4)的抑制,并抑制MMP-2/9活性,从而阻断增殖、侵袭并促凋亡^[78]。白花蛇舌草提取物通过下调miR-340,抑制HCC增殖、迁移、侵袭能力^[79]。中药提取物干预机制总结见增强出版附加材料。

3.3 中药药对及其提取物 中药药对是临床最常用、两两相对固定、最能体现“协同-制约”关系的最小配伍单元。柴胡-白芍含药血浆下调miRNA-1297表达,从而上调PTEN表达,抑制PI3K/Akt信号通路,上调Caspase-3/9、Bax表达,下调Bcl-2表达,从而抑制HCC细胞增殖、转移并促进凋亡^[80]。YANG等^[81]研究表明半枝莲-白花蛇舌草含药提取物通过抑制miR-155-5p/miR-21-3p,负调控PI3K/Akt信号通路;上调miR-134-5p/miR-214-3p抑制JAK1信号通路,从而上调Bax和p21的表达,下调Bcl-2、Cyclin D₁及Ki-67、PCNA的表达,阻滞HCC细胞周期,抑制增殖、侵袭与迁移,诱导凋亡。中药药对通过调控miRNA干预HCC的机制总结见增强出版附加材料。

3.4 中药复方 扶正消癥方化裁自经典方剂三甲散,其主要通过抑制7种关键miRNA,包括miR-136-5p、miR-181b-5p、miR-181d-5p、miR-541-5p、miR-493-5p、miR-672-5p、miR-376c-3等,从而抑制Cyclin E₂、Cyclin D₄阻滞HCC细胞周期;下调MMP-2/3/9、N-cadherin,上调E-cadherin,逆转EMT;上调Caspase-3/9、肿瘤蛋白p53,促进HCC细胞凋亡^[82]。健脾化痰方具有健脾行气,清热祛湿的功效,研究表明其抑制miRNA-602,上调Ras关联域的蛋白1A(RASSF1A)表达,抑制其下游c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号通路[下调p-JNK、c-Jun、激活转录因子2(ATF-2)],上调Caspase-8/9、Bax,下调Bcl-2,促进HCC细胞凋亡^[83]。GUO等^[84]研究显示,miR-122-3p可直接靶向泛素结合酶E2I(UBE2I)的3'-UTR,并抑制其表达,进而降低核转录因子-κB(NF-κB)活性,下调PD-L1,减弱其对CD8⁺T细胞的抑制作用。而六君子汤可上调miR-122-3p表达,通过上述机制抑制HCC的免疫逃逸。软肝利胆汤由小柴胡汤化裁而成,其通过抑制miR-9-5p表达,从而解除丙酮酸脱氢酶激酶4(PDK4)的抑制,阻断糖酵解,另外还可抑制AMPK信号通路,上调Caspase-3/9、Bax表达,下调Bcl-2、Cyclin D₁表达,抑制HCC的增殖、迁移、侵袭和诱导凋亡^[85]。研究表明,鳖甲煎丸可上调miRNA-26a-5p,促使miRNA-26a-5p竞争结合糖原合成酶激酶-3β(GSK-3β)的mRNA进而阻断蛋白合成,同时联合骨髓间充质干细胞(BMSCs)后,可上调miR-140表达,下调Wnt3a、β-catenin蛋白表达,抑制Wnt/β-catenin信号通路,下调分化抗原簇24/133(CD24/133)、上皮细胞黏附分子(EpCAM)表达,抑制癌症干细胞特性,下调Ki67,抑制HCC细胞增殖^[86-87]。片仔癀通过下调miR-483-5p表达,抑制PI3K/Akt增殖信号和SRY相关HMG盒因子/八聚体结合转录因子/同源盒蛋白(Sox2/Oct4/Nanog)干性程序,同步下调Bcl-2、Cyclin D₁、Ki-67、PCNA表达,上调Bax与p21表达,

阻滞细胞周期,抑制迁移侵袭并诱导凋亡^[88]。艾痛消方通过显著上调血浆外泌体miR-431、miR-339-5p、miR-223-3p、miR-99a-5p的表达,同时下调miR-206-3p、miR-133a-5p、miR-9a-5p等表达直接抑制其下游致癌基因MAP3K4、IGF1R、mTOR的表达,从而调控MAPK、PI3K/Akt等多条信号通路,阻滞HCC细胞周期,促进凋亡^[89]。消癌解毒方通过上调miR-200b-3p,从而抑制Notch1蛋白及其mRNA表达,进而抑制Notch1的表达,抑制HCC增殖、迁移和侵袭^[90]。加味道遥散根据传统名方加减而成,其上调外泌体miR-223-3p,使其抑制E₂转录因子1(E2F1)表达,下调其介导的Cyclin D₁、CDK2,上调p21,阻滞细胞周期G₁/S期转换,同时抑制核受体共激活因子1(NCOA1)和调控PI3K/Akt/mTOR信号通路,进而抑制HCC细胞增殖、侵袭与迁移,并诱导其凋亡^[91]。miR-122具有抑制HCC细胞增殖、诱导凋亡的作用;芪莲化积方养阴柔肝、活血消积,其通过提高miR-122的表达,达到抗HCC作用^[92]。中药复方通过调控miRNA干预HCC的机制总结见增强出版附加材料。

4 总结与展望

本文系统综述了miRNA在HCC演进过程中的多维调控作用及中医药调控miRNA治疗HCC的具体机制。大量研究表明,miRNA可通过驱动细胞周期运行紊乱、干预细胞增殖与凋亡失衡、促进肿瘤侵袭与转移、重塑肿瘤免疫微环境、影响癌细胞耐药促进HCC的恶性进展;并与HBV、HCV等肝炎病毒存在复杂的交互作用。中医药多种中药有效成分(涵盖生物碱类、萜类、黄酮类、醌类、多糖类等)、中药提取物、经典药对及中药复方(包括扶正消癥方、六君子汤、鳖甲煎丸、软肝利胆汤等)能够上调多种TS-miRNA(如miR-122、miR-199a-3p、miR-139-5p等)或下调多种OncomiR(如miR-21、miR-221、miR-222等),进而精准调控其下游靶基因及PI3K/Akt、Wnt/β-catenin、TGF-β等多条关键信号通路,最终发挥诱导HCC细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制EMT、逆转免疫抑制及增敏化疗等多重抗肿瘤效应。

然而,现有治疗方案中对miRNA的靶向干预尚不成熟,且其复杂的调控网络增加了开发难度。中药复方及多成分体系的作用机制研究尚未在miRNA调控层面得到清晰回答。现有研究多基于细胞与动物实验,缺乏高质量、大样本的临床研究验证特定miRNA作为中医药疗效标志物的可靠性及miRNA表达谱的动态变化与中医辨证分型、疗程疗效之间的关系尚未建立。由此可见,如何将中医整体观念、辨证论治理论与现代miRNA分子网络有机结合,形成既体现中医特色又符合现代科学逻辑的理论框架,仍是该领域发展的关键瓶颈。

展望未来,该领域研究可在以下几个方面进一步深化:

①机制深度探索:当前研究多集中于现象关联,未来需利用多组学技术、基因编辑、单细胞测序等手段,更精确地揭示中医药调控特定miRNA的直接作用靶点与上游调控机制,以及不同miRNA网络之间的交叉对话。②临床应用转化:亟需开展高质量、大样本的临床研究,验证基于miRNA的中医药疗效生物标志物,推动特定miRNA或miRNA谱作为HCC

早期诊断、预后判断及中医药疗效预测的标准化指标。③中西医结合策略优化:探索中医药与现代靶向药物、免疫检查点抑制剂等的联合应用,研究其通过协同控 miRNA 网络以增强疗效、逆转耐药、减轻毒副作用的机制,为制定个体化、精准化的中西医结合治疗方案提供新思路。④中药复杂体系解析:针对中药复方和多成分的特点,需要系统研究不同活性成分在调控 miRNA 中的协同与拮抗作用,阐明复方整体作用的物质基础与网络药理学机制。⑤技术创新:开发基于 miRNA 靶向的中药纳米递送系统,提高药物在肿瘤组织的富集度和对特定 miRNA 的调控效率,是未来中药现代化研究的一个重要方向。

综上所述,当前研究已在 miRNA 与中医药抗 HCC 机制方面奠定了重要基础,但仍需在临床转化、机制深度、系统整合和技术创新等方面的突破瓶颈。未来可通过多学科交叉、中西医融合、基础与临床结合的研究策略,有望推动 miRNA 作为肝癌诊治的新靶标,并为中医药现代化、国际化提供科学支撑。

[利益冲突] 本文不存任何利益冲突。

[参考文献]

[1] LIU Y, LIU L. Changes in the epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(18):4473.

[2] MASUZAKI R, OMATA M. Treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Indian J Gastroenter*, 2008, 27(3):113-122.

[3] ESQUELA-KERSCHER A, SLACK F J. Oncomirs-microRNAs with a role in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006; 6(4), 259-269.

[4] 潘丽英, 韦丽军, 黄赞松, 等. miRNA 与肝细胞癌的关系研究进展[J]. *山东医药*, 2023, 63(31):83-87.

PAN L Y, WEI L J, HUANG Z S, et al. Research progress on the relationship between miRNA and hepatocellular carcinoma[J]. *Shandong Med J*, 2023, 63(31):83-87.

[5] 郑夏菲, 李东东, 刘培民. 中医药调控 AMPK/mTOR 信号通路抗肿瘤的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(15):268-276.

ZHENG X F, LI D D, LIU P M. Research progress on antitumor effect of AMPK/mTOR signaling pathway regulated by traditional Chinese medicine[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(15):268-276.

[6] LU T X, ROTHENBERG M E. MicroRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4):1202-1207.

[7] STEADMAN K, YOU S, SRINIVAS D V, et al. Autonomous action and cooperativity between the ONECUT2 transcription factor and its 3' untranslated region[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1206259.

[8] 李生龙, 梁永林, 杨秀娟, 等. miRNA 在前列腺癌中的作用及中医药干预研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(10):2619-2630.

LI S L, LIANG Y L, YANG X J, et al. Role of miRNA in prostate cancer and research progress of traditional Chinese medicine intervention[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2025, 50(10):2619-

2630.

[9] WANG W, ZHAO L J, TAN Y X, et al. MiR-138 induces cell cycle arrest by targeting cyclin D₃ in hepatocellular carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2012; 33(5), 1113-1120.

[10] HUANG B, LI H W, HUANG L Y, et al. Clinical significance of microRNA-138 and cyclin D₃ in hepatocellular carcinoma [J]. *J Surg Res*, 2015, 193(2):718-723.

[11] GU J S, LIU X R, LI J, et al. MicroRNA-144 inhibits cell proliferation, migration and invasion in human hepatocellular carcinoma by targeting CCNB1 [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1):15.

[12] FURUTA M, KOZAKI K, TANIMOTO K, et al. The tumor-suppressive miR-497-195 cluster targets multiple cell-cycle regulators in hepatocellular carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e60155.

[13] XU J, ZHU X M, WU L J, et al. MicroRNA-122 suppresses cell proliferation and induces cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by directly targeting Wnt/beta-catenin pathway [J]. *Liver Int*, 2012, 32(5):752-760.

[14] LI W, LI K, WANG Z, et al. MicroRNA-377-3p promotes cell proliferation and inhibits cell cycle arrest and cell apoptosis in hepatocellular carcinoma by affecting EGR1-mediated p53 activation [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 234:153855.

[15] LE SAGE C, NAGEL R, EGAN D A, et al. Regulation of the p27 (Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation [J]. *Embo J*, 2007, 26(15):3699-3708.

[16] FORNARI F, GRAMANTIERI L, FERRACIN M, et al. MiR-221 controls CDKN1C/p57 and CDKN1B/p27 expression in human hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2008, 27(13):5651-5661.

[17] XIN X R, LU Y N, XIE S N, et al. miR-155 accelerates the growth of human liver cancer cells by activating CDK2 via targeting H3F3A [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 17:471-483.

[18] ZHENG Q L, SHENG Q, JIANG C Y, et al. MicroRNA-452 promotes tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by targeting cyclin-dependent kinase inhibitor 1B [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 389(1/2):187-195, 389.

[19] FORNARI F, MILAZZO M, CHIECO P, et al. MiR-199a-3p regulates mTOR and c-Met to influence the doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(12):5184-5193.

[20] HUANG S, HE X. The role of microRNAs in liver cancer progression [J]. *Brit J Cancer*, 2011, 104(2), 235-240.

[21] LAREWAJU O, HU Y H, TSAY H C, et al. MicroRNA miR-20a-5p targets CYCS to inhibit apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(6):456.

[22] 张倍宁, 王江业, 马克文, 等. MiRNA 在肝癌发生发展中的表达及作用机制 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2025, 39(1):61-66.

ZHANG P N, WANG J Y, MA K W, et al. Expression and mechanism of miRNA in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma [J]. *J Pract Oncol*, 2025, 39(1):61-66.

[23] GAROFALO M, DI LEVA G, ROMANO G, et al. Retracted:

- miR-221&222 regulate TRAIL resistance and enhance tumorigenicity through PTEN and TIMP3 downregulation[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(6):498-509.
- [24] WANG B, HSU S H, MAJUMDER S, et al. TGFbeta-mediated upregulation of hepatic miR-181b promotes hepatocarcinogenesis by targeting TIMP3[J]. *Oncogene*, 2010, 29(12):1787-1797.
- [25] DING J, HUANG S L, WU S Q, et al. Gain of miR-151 on chromosome 8q24.3 facilitates tumour cell migration and spreading through downregulating RhoGDI A[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(4):390-399.
- [26] YAO J, LIANG L H, HUANG S L, et al. MicroRNA-30d promotes tumor invasion and metastasis by targeting Galphai2 in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2010, 51(3):846-856.
- [27] GHAFOURI-FARD S, HONARMAND TAMIZKAR K, HUSSEN B M, et al. MicroRNA signature in liver cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 219:153369.
- [28] 王丽萍, 孙士萍, 华正祥. miR-19a在肝癌组织中高表达对肝癌HepG2细胞上皮-间质样转化的影响[J]. *河北医药*, 2018, 40(10):1450-1454.
- WANG L P, SUN S P, HUA Z X. Effects of high expression of miR-19a in hepatocellular carcinoma tissues on the epithelial mesenchymal transition in HepG2 cells[J]. *Hebei Med J*, 2018, 40(10):1450-1454.
- [29] QIU G C, LIN Y J, ZHANG H G, et al. miR-139-5p inhibits epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by targeting ZEB1 and ZEB2[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 463(3):315-321.
- [30] LIN H Y, JEON A J, CHEN K N, et al. The epigenetic basis of hepatocellular carcinoma-mechanisms and potential directions for biomarkers and therapeutics[J]. *Br J Cancer*, 2025, 132(10):869-887.
- [31] LIN Y X, LIU S, SU L, et al. miR-570 inhibits proliferation, angiogenesis, and immune escape of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Biother Radio*, 2018, 33(6):252-257.
- [32] HAN W J, LIN N, LIU J, et al. MicroRNA-26b-5p enhances T cell responses by targeting PIM-2 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Signal*, 2019, 59:182-190.
- [33] LI Z Q, WANG H Y, ZENG Q L, et al. p65/miR-23a/CCL22 axis regulated regulatory T cells recruitment in hepatitis B virus positive hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(2):711-723.
- [34] LIU N N, WANG X M, STEER C J, et al. MicroRNA-206 promotes the recruitment of CD8⁺ T cells by driving M1 polarisation of Kupffer cells[J]. *Gut*, 2022, 71(8):1642-1655.
- [35] 赵亮, 艾尔哈提·胡赛音, 布祖克拉·阿布都艾尼, 等. miRNA-211通过BIN1介导肝癌细胞PD-L1依赖的免疫逃逸研究[J]. *局解手术学杂志*, 2023, 32(3):201-207.
- ZHAO L, AIERHATI H, BUZUKELA A, et al. miRNA-211 mediated PD-L1 dependent immune escape by BIN1 in hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Reg Anat Oper Surg*, 2023, 32(3):201-207.
- [36] TAVAKOLI PIRZAMAN A, ALISHAH A, BABAJANI B, et al. The role of microRNAs in hepatocellular cancer: A narrative review focused on tumor microenvironment and drug resistance [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2024, 23:2060986220.
- [37] ZHANG K, CHEN J, ZHOU H, et al. PU. 1/microRNA-142-3p targets ATG5/ATG16L1 to inactivate autophagy and sensitize hepatocellular carcinoma cells to sorafenib[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3):312.
- [38] XIA H P, OOI L L, HUI K M. MicroRNA-216a/217-induced epithelial-mesenchymal transition targets PTEN and SMAD7 to promote drug resistance and recurrence of liver cancer [J]. *Hepatology*, 2013, 58(2):629-641.
- [39] XU N, ZHANG J, SHEN C, et al. Cisplatin-induced downregulation of miR-199a-5p increases drug resistance by activating autophagy in HCC cell[J]. *Biochem Biophys Res Co*, 2012, 423(4):826-831.
- [40] XU Y H, AN Y, WANG Y, et al. miR-101 inhibits autophagy and enhances cisplatin-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(5):2019-2024.
- [41] HE C J, DONG X S, ZHAI B, et al. MiR-21 mediates sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma cells by inhibiting autophagy via the PTEN/Akt pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):28867-28881.
- [42] YANG F, LI Q J, GONG Z B, et al. MicroRNA-34a targets Bcl-2 and sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to sorafenib treatment[J]. *Technol Cancer Res T*, 2014, 13(1):77-86.
- [43] OU Y Y, ZHAI D G, WU N, et al. Downregulation of miR-363 increases drug resistance in cisplatin-treated HepG2 by dysregulating Mcl-1[J]. *Gene*, 2015, 572(1):116-122.
- [44] 伍刚. 乙肝病毒X蛋白诱发肝癌细胞内miRNA表达谱异常改变[J]. *四川医学*, 2018, 39(5):477-480.
- WU G. Abnormal changes of miRNA expression profiles in hepatocellular carcinoma cells induced by HBV X protein[J]. *Sichuan Med J*, 2018, 39(5):477-480.
- [45] 邹绮明, 张玲. miRNA在乙肝相关性肝癌发生发展中的作用研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(9):89-91.
- ZOU Q M, ZHANG L. Research progress on the role of miRNA in the development of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. *Shandong Med J*, 2018, 58(9):89-91.
- [46] GEBERT L F R, LAW M, MACRAE I J. A structured RNA motif locks Argonaute2: miR-122 onto the 5' end of the HCV genome [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):6836.
- [47] YIN S S, JIN W K, QIU Y L, et al. Solamargine induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis and autophagy via inhibiting LIF/miR-192-5p/CYR61/Akt signaling pathways and eliciting immunostimulatory tumor microenvironment [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):32.
- [48] LIN L T, CHOONG C Y, TAI C J. Solanine attenuates hepatocarcinoma migration and invasion induced by acetylcholine [J]. *Integr Cancer Ther*, 2020, 19:1872128327.
- [49] LIU Y, GUO J C, SHEN K, et al. Paclitaxel suppresses hepatocellular carcinoma tumorigenesis through regulating Circ-

- BIRC6/miR-877-5p/YWHAZ axis[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:9377-9388.
- [50] 王菁,王振杰,伍淑娟. si-CECR7联合紫杉醇对肝癌耐药细胞 Huh-7/ADM 恶性行为的影响和机制[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(8):1965-1971.
- WANG J, WANG Z J, WU S J. Effects and mechanisms of si-CECR7 combined with paclitaxel on the malignant behavior of drug-resistant hepatocellular carcinoma cells Huh-7/ADM[J]. *Chin J Gerontol*, 2022, 42(8):1965-1971.
- [51] ZHANG B L, WANG X N, DENG J C, et al. p53-dependent upregulation of miR-16-2 by sanguinarine induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2019, 459:50-58.
- [52] YANG M Y, CHEN X Y, LIU Y Q, et al. The anti-metastatic effect of elemene in human hepatocellular carcinoma is potentially mediated by inhibiting a novel driver-circBPTF[J]. *Phytomedicine*, 2025, 143:156808.
- [53] QIN X Y, WANG X, TIAN M Y, et al. The role of andrographolide in the prevention and treatment of liver diseases [J]. *Phytomedicine*, 2023, 109:154537.
- [54] LUO Y, HU J X, JIAO Y, et al. Andrographolide anti-proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma through lncRNA MIR22HG regulation[J]. *J Nat Med*, 2024, 78(1):123-145.
- [55] CUI X, JIANG X Y, WEI C S, et al. Astragaloside IV suppresses development of hepatocellular carcinoma by regulating miR-150-5p/ β -catenin axis[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020, 78:103397.
- [56] TU X Y, LIN W F, ZHAI X F, et al. Oleonic acid inhibits M2 macrophage polarization and potentiates anti-PD-1 therapy in hepatocellular carcinoma by targeting miR-130b-3p-PTEN-PI3K-Akt signaling and glycolysis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 141:156750.
- [57] HE Y J, LIU X, HUANG M L, et al. Oleonic acid inhibits the migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by promoting microRNA-122 expression[J]. *Pharmazie*, 2021, 76(9):422-427.
- [58] SU Y S, KUO M Z, KUO Y T, et al. Diterpenoid anthraquinones as chemopreventive agents altered microRNA and transcriptome expressions in cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 136:1112600.
- [59] CHEN F Y, ZHONG Z F, TAN H Y, et al. Suppression of lncRNA MALAT1 by betulinic acid inhibits hepatocellular carcinoma progression by targeting IAPs via miR-22-3p[J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(6):e190.
- [60] LI N N, MEN W X, ZHENG Y B, et al. Oroxin B induces apoptosis by down-regulating microRNA-221 resulting in the inactivation of the PTEN/PI3K/AKT pathway in liver cancer[J]. *Molecules*, 2019, 24(23):4384.
- [61] FU W M, TANG L P, ZHU X, et al. MiR-218-targeting-Bmi-1 mediates the suppressive effect of 1,6,7-trihydroxyxanthone on liver cancer cells[J]. *Apoptosis*, 2015, 20(1):75-82.
- [62] WANG S M, YANG P W, FENG X J, et al. Apigenin inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells by affecting the expression of microRNA transcriptome[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:657665.
- [63] MA M Y, WANG Q, WANG S M, et al. Wogonin inhibits hepatoma cell proliferation by targeting miR-27b-5p/YWHAZ axis[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(12):e23508.
- [64] YANG P W, MA S P, CHEN X J, et al. Luteolin suppresses cell migration and invasion via targeting miR-6809-5p/FLOT1/FAK and eliciting EMT in hepatocellular carcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2025, 61:102511.
- [65] 陆艳飞. 基于miRNA调控的三叶青黄酮肝癌抑制作用分子机制研究[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2023.
- LU Y F. Inhibitory effect and molecular mechanism of Radix *Tetradymia hemesleyai* flavone on hepatocellular carcinoma based on miRNA [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Traditional Chinese medicine, 2023.
- [66] 陈燕,童天夫,许立新,等. 白杨素对HBx诱导肝癌细胞增殖、凋亡及miR-103/PTEN通路的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(16):3512-3516.
- CHEN Y, TONG T F, XU L X, et al. Effects of chrysin on proliferation, apoptosis, and the miR-103/PTEN pathway in HBx-induced hepatocellular carcinoma cells[J]. *Chin J Gerontol*, 2021, 41(16):3512-3516.
- [67] WU W, LU P L, HUANG Y J, et al. Emodin regulates the autophagy via the miR-371a-5p/PTEN axis to inhibit hepatic malignancy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 619:1-8.
- [68] WANG C Y, WANG H, WANG C, et al. Plumbagin triggers cuproptosis in hepatocellular carcinoma (HCC) via the DNA-methyltransferase 1(DNMT1)/microRNA-302a-3p (miR-302a-3p)/ATPase copper transporting beta (ATP7B) axis[J]. *Med Comm(2020)*, 2025, 6(8):e70312.
- [69] LI X J, ZENG X P. Shikonin suppresses progression and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma (HCC) cells by modulating miR-106b/SMAD7/TGF- β signaling pathway[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(2):467-476.
- [70] HE L H, XU K C, NIU L Z, et al. Astragalus polysaccharide (APS) attenuated PD-L1-mediated immunosuppression via the miR-133a-3p/MSN axis in HCC[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):1710-1720.
- [71] LI A M, SHUAI X Y, JIA Z J, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract inhibits hepatocellular carcinoma growth by downregulating regulatory T cells accumulation and function by inducing microRNA-125b[J]. *J Transl Med*, 2015, 13:100.
- [72] 郑华山,陈成辉,蔡亲平,等. 山药多糖通过miR-98-5p/TGF β R1分子轴调控肝癌细胞凋亡的机制研究[J]. *中华普通外科学文献:电子版*, 2021, 15(1):11-17.
- ZHENG H S, CHEN C H, CAI Q P, et al. Chinese Yam polysaccharide regulating apoptosis of liver cancer cells through miR-98-5p/TGF β R1 axis[J]. *Chin Arch Gen Surg: Electron Ed*, 2021, 15(1):11-17.
- [73] GOU Y D, ZHENG X, LI W M, et al. Polysaccharides produced

- by the mushroom *Trametes robiniophila* murr boosts the sensitivity of hepatoma cells to oxaliplatin via the miR-224-5p/ ABCB1/P-gp axis [J]. *Integr Cancer Ther*, 2022, 21: 15347354221090221.
- [74] CHEN Q, GUO H, ZONG Y, et al. Curcumin restrains hepatocellular carcinoma progression depending on the regulation of the circ_0078710/miR-378b/PRIM2 axis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2022, 42(3): 313-324.
- [75] 廖昭辉, 谢正元. 姜黄素调控 miR-134-5p/ABCG2 通路对肝癌 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(12): 65-69.
- LIAO Z H, XIE Z Y. Curcumin regulates miR-134-5p/ABCG2 pathway to inhibit proliferation and promote [J]. *Pharm Clin Chin Mater Med*, 2025, 41(12): 65-69.
- [76] WANG G Y, HAN Y, ZHUANG J H, et al. Echinacoside inhibits hepatocellular carcinoma progression by targeting the miR-30c-5p/FOXDI1/KLF12 axis [J]. *Technol Health Care*, 2025, 33(1): 619-634.
- [77] HUANG X Q, CHEN Y, ZHANG X, et al. Extract of *Stellera chamaejasme* L. inhibits the progression of hepatocellular carcinoma by regulating miR-134-5p and JAK1/STAT3 pathway [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2020, 35(8): 586-595.
- [78] CAI Y, ZHANG C Z, ZHAN L, et al. Anticancer effects of *Gleditsia sinensis* extract in rats transplanted with hepatocellular carcinoma cells [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(8): 889-899.
- [79] 彭亚楠, 单丽芳, 姜俊玲, 等. 白花蛇舌草提取物调控微小RNA-340 对肝癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响 [J]. *河北中医*, 2024, 46(12): 2035-2042.
- PENG Y N, SHAN L F, JIANG J L, et al. Effect of *Hedyotis diffusa* extract on the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating MiR-340 [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2024, 46(12): 2035-2042.
- [80] 丁琳, 王若宇, 张帆, 等. 柴胡-白芍含药血浆通过 miR-1297/PTEN 信号轴对 HepG2 肝癌细胞的影响及机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(4): 1073-1081.
- DING L, WANG R Y, ZHANG F, et al. Bupleuri Radix-Paeoniae Radix Alba medicated plasma exerts effects on HepG2 hepatoma cells by regulating miR-1297/PTEN signaling axis [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2024, 49(4): 1073-1081.
- [81] YANG P W, CHEN T T, ZHAO W X, et al. *Scutellaria barbata* D. Don and *Oldenlandia diffusa* (Willd.) Roxb crude extracts inhibit hepatitis-B-virus-associated hepatocellular carcinoma growth through regulating circRNA expression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 275: 114110.
- [82] LIU C, HUANG R W, YU H, et al. Fuzheng Xiaozheng prescription exerts anti-hepatocellular carcinoma effects by improving lipid and glucose metabolisms via regulating circRNA-miRNA-mRNA networks [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154226.
- [83] HUANG Y J, ZHOU C, WEN H H, et al. Jianpi-Huayu formula inhibits development of hepatocellular carcinoma by regulating expression of miR-602, which targets the RASSF1A gene [J]. *Integr Cancer Ther*, 2020, 19: 1534735419900804.
- [84] GUO Z H, WANG Y Q, QIN W T, et al. miR-122-3p targets UBE2L1 to regulate the immunosuppression of liver cancer and the intervention of Liujunzi formula [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118081.
- [85] SI T Y, HUANG L, LIANG T, et al. Ruangan Lidan decoction inhibits the growth and metastasis of liver cancer by downregulating miR-9-5p and upregulating PDK4 [J]. *Cancer Biol Ther*, 2023, 24(1): 2246198.
- [86] 邵范雷, 陈秋平, 毕倩, 等. 鳖甲煎丸调控 lncRNA SNHG5/miRNA-26a-5p/GSK-3 β 信号轴干预原发性肝癌的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(4): 107-113.
- SHAO F L, CHEN Q P, BI Q, et al. Intervention mechanism of Biejiajian Wan on primary liver cancer by regulating lncRNA SNHG5/miRNA-26a-5p/GSK-3 β signal axis [J]. *Chin J of Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(4): 107-113.
- [87] HUANG J J, HUANG H N, WANG X J, et al. Bie Jia Jian pill enhances the amelioration of bone mesenchymal stem cells on hepatocellular carcinoma progression [J]. *J Nat Med*, 2022, 76(1): 49-58.
- [88] WEI L H, CHEN X, SHEN A L, et al. Pien Tze Huang attenuates cell proliferation and stemness promoted by miR-483-5p in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Chin J Integr Med*, 2025, 31(9): 782-791.
- [89] XU L J, CHENG J L, LI Z X, et al. The intervention effect of Aitongxiao prescription on primary liver cancer rats was evaluated based on high-throughput miRNA sequencing and bioinformatics analysis [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1050069.
- [90] QIU W L, WANG Z Q, CHEN R, et al. Xiaoi Jiedu recipe suppresses hepatocellular carcinogenesis through the miR-200b-3p/Notch1 axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 11121-11131.
- [91] 刘晓明, 程金来, 黎如霜, 等. 加味逍遥散通过外泌体 miRNA 途径发挥抗肝癌作用 [J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(19): 4052-4062.
- LIU X M, CHENG J L, LI R S, et al. Jiawei Xiaoyaosan exerts its anti-hepatocellular carcinoma effect via the exosomal miRNA pathway [J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2025, 29(19): 4052-4062.
- [92] 刘晓宇, 张洋. 芪莲化积合剂对肝癌 H22 荷瘤小鼠抑瘤作用及 miRNA122 表达的影响 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2021, 19(1): 155-156.
- LIU X Y, ZHANG Y. Influence of Qilian Huaji mixture on expression of miRNA122 in H22 hepatocellular carcinoma-bearing mice and anti-tumor effect [J]. *Chin Med Mod Dist Edu China*, 2021, 19(1): 155-156.

[责任编辑 吕冬梅]