

外泌体miRNA在肝细胞癌诊断及治疗中的研究进展

刘志雄^{1*}, 苏惠敏^{2#}

¹昆明医科大学海源学院, 云南 昆明

²云南省肿瘤医院(昆明医科大学第三附属医院)内二科, 云南 昆明

收稿日期: 2025年1月27日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘要

目的: 探讨外泌体miRNA在肝细胞癌诊断和治疗中的应用潜力。方法: 分析外泌体miRNA作为生物标志物的稳定性与非侵入性检测优势, 并研究其在肝癌发生、发展及预后中的作用, 同时评估其调控肝癌细胞生物学行为的能力及作为药物递送载体的潜力。结果: 特定外泌体miRNA表达水平变化与肝癌密切相关, 可为早期诊断、临床分期和病理类型判断提供依据。调节特定miRNA表达能影响肝癌细胞增殖、凋亡、转移和免疫逃逸, 为治疗提供新靶点。外泌体作为药物载体可提高药物稳定性和生物利用度。结论: 尽管外泌体miRNA在肝癌诊断和治疗中展现出巨大潜力, 但仍面临提取纯化复杂、靶基因调控机制不明等挑战。未来需深入研究以开发更灵敏特异的诊断标志物, 并探索个体化治疗方案, 以期提高肝癌治疗效果。

关键词

肝癌, miRNA, 诊断, 外泌体

Research Progress of Exosomal miRNA in the Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma

Zhixiong Liu^{1*}, Huimin Su^{2#}

¹Haiyuan College of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

²Second Department of Internal Medicine, Yunnan Cancer Hospital (The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University), Kunming Yunnan

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 刘志雄, 苏惠敏. 外泌体 miRNA 在肝细胞癌诊断及治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1581-1587. DOI: 10.12677/acm.2025.152512

Abstract

Objective: To explore the potential application of exosomal miRNA in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. **Methods:** To analyze the stability and non-invasive detection advantages of exosomal miRNA as a biomarker, and to study its role in hepatocellular carcinoma occurrence, development and prognosis, and to evaluate its ability to regulate the biological behaviors of hepatocellular carcinoma cells and its potential as a drug delivery carrier. **Results:** Changes in exosomal miRNA expression levels are closely related to hepatocellular carcinoma, which can provide a basis for early diagnosis, clinical staging and judgment of pathological types. The regulation of specific miRNA expression can affect the proliferation, apoptosis, metastasis and immune escape of hepatocellular carcinoma cells, providing new targets for treatment. Exosomes as drug carriers can improve drug stability and bioavailability. **Conclusion:** Although exosomal miRNAs show great potential in the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma, they still face the challenges of complicated extraction and purification, and unknown regulatory mechanisms of target genes. In the future, in-depth studies are needed to develop more sensitive and specific diagnostic markers and to explore individualized therapeutic regimens in order to improve the therapeutic efficacy of hepatocellular carcinoma.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, miRNA, Diagnosis, Exosomes

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 是全球癌症死亡的第三大原因, 以其高发病率、高复发率和高死亡率严重威胁着人类的健康[1] [2]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)预测, 到 2030 年, 肝细胞癌年死亡率将超百万, 即肝细胞癌将成为致死人数众多的癌症类型, 全球肝癌负担将进一步加重[3]。尽管甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)及超声目前已被用作肝细胞癌高危人群的常用筛查手段, 但由于甲胎蛋白与肝细胞癌发生的确切机制尚不清楚, 早期诊断的困难以及治疗手段的有限性仍然是肝癌治疗面临的主要挑战[4] [5]。因此, 寻找新的、更为有效的诊断标志物 and 治疗方法对于提高肝癌患者的生存率和生活质量至关重要。

近年来, miRNA (microRNA)在癌症诊断中的地位日益凸显, 特别是在肝细胞癌等癌症的诊断中, 成为研究的热点[6] [7]。miRNA 是一类长度约为 19~24 个核苷酸的非编码 RNA, 它们在基因表达的转录后调节中发挥着关键作用[6]。由于其独特的非编码特性, miRNA 为癌症诊断提供了新的思路和方法。在肝细胞癌等癌症的诊断中, miRNA 展现出了巨大的应用潜力, 有望为患者带来更早、更准确的诊断, 为癌症治疗赢得宝贵时间。miRNA 作为一类内源性的非编码小 RNA, 能够通过与其靶 mRNA 结合来调控基因表达, 从而影响细胞的增殖、凋亡、转移等生物过程[8]。

本文旨在综述近年来外泌体 miRNA 在肝癌诊断及治疗中的研究进展, 探讨其在提高肝癌早期诊断率、改善治疗效果及预后评估中的潜在价值, 并为未来的研究提供方向和思路。

2. 外泌体 miRNA 在肝癌诊断中的应用

2.1. 外泌体 miRNA 作为生物标志物

外泌体 miRNA 是一类存在于血液、尿液等体液中的微小非编码 RNA 分子, 它们被包裹在外泌体的双层脂质膜内, 从而免受体液中核糖核酸内切酶(RNase)的降解[8][9]。这种特性使得外泌体 miRNA 在体液中具有较高的稳定性。此外, 外泌体 miRNA 可以通过非侵入性的方式(如采集血液、尿液等样本)进行检测, 为患者提供了一种较为温和的监测手段[10]。许多已经鉴定出的 miRNAs 在癌症治疗中具有重要作用, 它们在生物过程中扮演着关键角色, 并且其表达失调与肿瘤的发生和发展密切相关。在正常情况下, 血清中的 miRNA 表达水平相对稳定, 但一旦发生癌变, miRNA 的表达量会发生显著变化[11]。这种在不同肿瘤中 miRNA 表达的差异性, 可以作为早期诊断肿瘤的标志物。miRNA 在人体内肿瘤的发生与发展过程中发挥着至关重要的作用。具体而言, 在食管鳞状细胞癌中, 肿瘤组织的 miR-21 表达水平明显高于正常粘膜组织, 这表明血清 miR-21 可以作为该疾病的一种可靠诊断生物标志物[10]。同时, miR-216a 和 miR-429 的异常表达模式为早期非小细胞肺癌的检测提供了新线索, 它们被视为预测非小细胞肺癌发生与发展的重要生物标志物[12][13]。此外, 在甲状腺癌的研究中发现, miRNA-155 的表达增加会促进肿瘤的生长[14]。值得一提的是, 近期的 Meta 分析结果显示, miR-199a-5p、miR-21-5p 和 miR-141a 这三种 miRNA 生物标志物在宫颈癌的检测方面展现出了优异的诊断性能, 血浆中的这些 miRNA 有望成为宫颈癌筛查和早期诊断的潜在无创生物标志物[11]。因此, miRNA 作为生物标志物具有良好的应用前景。

2.2. 外泌体 miRNA 与肝癌分期和预后

外泌体 miRNA 在肝癌患者血清、血浆等体液中的表达水平随着疾病进展而发生变化, 这种变化可以为肝癌的临床分期、病理类型及预后提供依据。在肝癌组织中, miR-122、miR-199、miR-451 的含量与 TNM 分期呈负相关, 表明它们的表达下调可能与肝癌的恶性程度增加有关, 可能具有抑癌基因的作用[15]-[17]。而 miR-181、miR-21 的含量与 TNM 分期呈正相关, 意味着它们的表达上调可能促进了肝癌的发生和发展, 具有癌基因的特性[18][19]。这些发现为肝癌的早期诊断、预后评估和靶向治疗提供了新的分子标志物和潜在靶点。然而目前关于外泌体 miRNA 与肝癌病理类型之间关系的具体研究尚不全面。通过对外泌体 miRNA 表达谱的分析, 可能有助于鉴别肝癌的病理类型, 为个性化治疗提供依据。研究发现肝细胞癌患者的 miRNA 表达谱与他们的临床病理特征(包括肿瘤大小、分化程度、浸润深度以及腹膜转移等)之间存在着密切的联系[20]。深入分析这些患者的 miRNA 表达数据, 某些特定的 miRNA 表达水平与这些病理特征有显著的相关性, 并且高表达的 miRNA 可能与肝细胞癌患者腹膜转移的风险增加有关[21]。在预后方面, 低分化肝癌患者 miR-18b 表达高, 术后高表达可能提前复发; 肝癌复发率高与 miR-185 低表达相关[22]。另一研究显示 miR-100 表达与肝癌的分级、淋巴转移率以及预后等情况紧密相关[23]。因此, miRNA 与肝细胞癌分期预后息息相关。基于现有研究, 外泌体 miRNA 表达谱可以作为肝癌患者个性化治疗的重要依据。通过检测肝癌患者体液中的 miRNA 表达谱, 可以评估患者的疾病进展和预后情况, 为制定个性化的治疗方案提供指导。

3. 外泌体 miRNA 在肝癌治疗中的应用

3.1. 外泌体 miRNA 与肝癌细胞增殖和凋亡

外泌体 miRNA 在肝癌细胞的增殖和凋亡过程中发挥着重要的调控作用。具体来说, miRNA 通过调控其靶基因的表达, 直接影响肝癌细胞的生长和死亡。miR-21 通过抑制肿瘤抑制基因的表达, 如 PTEN 和 PDCD4, 从而促进肝癌细胞的增殖并抑制其凋亡[24][25]。miR-221 也通过靶向调控细胞周期抑制因

子 p27 和 p57, 加速肝癌细胞的细胞周期进程, 进而促进细胞增殖[26]。也有其他研究显示 miR-139、miR-198、miR-155 及 miR-485 等对肝细胞癌细胞增殖具有促进作用[27]-[30]。这些发现揭示了外泌体 miRNA 在肝癌细胞生长和死亡调控中的关键作用, 为肝癌治疗提供了新的潜在靶点。它们既可以成为促进肝癌细胞增殖的“帮凶”, 也可以成为我们治疗肝癌的“利器”。

3.2. 外泌体 miRNA 与肝癌转移

外泌体 miRNA 在肝癌转移过程中也扮演着重要角色。外泌体 miRNA 在促进肿瘤增殖的同时一定程度上加速了肿瘤的转移。例如 miR-21 以及 miR-221 不仅促进了肿瘤的生长, 还促进肿瘤转移[31]。然而, 值得注意的是, 并非所有的外泌体 miRNA 都扮演着“促癌”的角色。miR-9 通过靶向调节 MDM2 (癌基因) 和核因子 κ B (NF- κ B) 等信号通路相关基因的表达, 有效抑制肝细胞癌细胞的迁移和侵袭能力[32]; miR-34a 则通过靶向调节 lnc RNA Hotair (Hox transcript antisense RNA) 的表达, 同样能够抑制肝细胞癌细胞的迁移和侵袭[33]; 而 miR-760 在原发性肝细胞癌中的表达具有特定的生物学意义, 通过对其靶基因 HMGA2 的鉴定, 进一步阐明了 miR-760 在 HCC 的增殖、侵袭和转移过程中的重要作用[34]。外泌体 miRNA 在肝癌转移过程中体现出双重性: 一方面, 它们可以作为促癌因子, 加速肿瘤的转移; 另一方面, 它们也可以作为抑癌因子, 抑制肿瘤的迁移和侵袭。这种双重性提供了治疗肝癌的新视角, 即可以通过调控外泌体 miRNA 的表达, 来干预肝癌的转移过程。

3.3. 外泌体 miRNA 与肝癌免疫逃逸

外泌体 miRNA 还在肝癌的免疫逃逸过程中发挥着重要作用。一些 miRNAs 能够通过调控免疫攻击相关分子的表达, 进而对癌症的免疫监视和免疫逃逸过程产生影响[35]。肝癌组织和细胞中 PD-L1 表达明显增高, 且与 miR-211 表达呈正相关; miR-211 过表达导致 NK-92 细胞对肝癌细胞的杀伤力减弱, 暗示 miR-211 可能通过上调 PD-L1 表达助力肿瘤细胞免疫逃逸[36]。过表达 miR-200 能够下调 PD-L1 的表达水平, 并抑制肝癌细胞的增殖能力。在肝癌中, miR-200 直接靶向 PD-L1 进行负调控, 表明 PD-L1 是 miR-200 家族的作用靶点, 这为肝癌的临床治疗提供了新的潜力方向[37]。还有研究显示 miR-618 通过靶向 SOCS1 来促进肝癌患者中 DC 活化, 增强其免疫调控能力[38]。临床前和临床研究表明, miR-155 在多种肝病包括肝癌中具有重要意义, 它调节免疫和炎症反应, 如巨噬细胞极化、NK 细胞杀伤等, 并参与细胞周期、侵袭转移及免疫逃逸, 促进肝癌发展[39]。外泌体 miRNA 通过调控 PD-L1 的表达, 可能影响肝癌细胞的免疫逃逸能力, 从而为肝癌的免疫治疗提供新的思路。针对外泌体 miRNA 的免疫治疗策略, 如通过抑制或调控特定 miRNA 的表达, 可能有助于增强肝癌的免疫治疗效果。

3.4. 外泌体 miRNA 作为药物递送载体

外泌体作为药物递送载体具有诸多优势。具有低免疫原性和毒性的递送系统被认为可以提高特异性靶向药物递送到癌细胞的疗效。外泌体是潜在的天然纳米系统, 可以增强靶向癌症治疗的治疗剂的输送[40]。外泌体的双层膜结构能够保护 miRNA 免受 RNA 酶的降解, 从而提高 miRNA 的稳定性和生物利用度[41]。其次, 外泌体具有良好的免疫耐受性, 能够避免被免疫系统识别和清除, 从而延长药物在体内的滞留时间[42]。在肝癌治疗中, 外泌体 miRNA 的潜在应用包括通过外泌体递送特异性小 RNA 分子, 以抑制肝癌细胞的增殖和转移[43]。这种策略不仅能够提高药物的治疗效果, 还能够降低药物的副作用, 为肝癌治疗提供新的途径和方法。

4. 挑战与展望

外泌体 miRNA 在肝癌的诊断及治疗领域展现出了巨大潜力, 但同时也面临着诸多挑战。一方面, 外

泌体的提取和纯化过程复杂, 需要高精度的技术和设备, 目前的方法存在操作繁琐、耗时长、纯度不足等问题, 限制了其在临床应用中的广泛性和准确性。另一方面, miRNA 靶基因的调控机制尚未完全明确, 难以准确预测和调控特定 miRNA 在肝癌发展过程中的具体作用, 给治疗带来了困难。

然而, 随着科技的不断进步和研究的深入, 有望开发出更加灵敏和特异的肝癌诊断标志物。这些标志物将基于外泌体 miRNA 的特定表达谱或其与靶基因的相互作用模式, 能更准确地反映肝癌的发生和发展状况, 为早期诊断和治疗提供支持。通过结合人工智能、大数据等新技术来加速外泌体 miRNA 研究和应用。利用人工智能技术对海量数据进行挖掘和分析, 找到新的外泌体 miRNA 标志物和治疗靶点; 利用大数据技术对临床数据进行整合和分析, 为患者提供更加个性化和精准的治疗方案。相信未来, 外泌体 miRNA 将在肝癌的诊断和治疗中发挥更重要作用。

5. 讨论

外泌体 miRNA 在肝癌的诊断与治疗领域展现出了巨大的潜力和应用价值。作为生物标志物, 外泌体 miRNA 不仅具有高度的稳定性和可检测性, 而且其表达水平的变化与肝癌的发生、发展及预后密切相关, 为肝癌的早期诊断、分期和预后评估提供了新的分子标志物。同时, 外泌体 miRNA 在肝癌细胞的增殖、凋亡、转移及免疫逃逸过程中发挥着重要的调控作用, 为肝癌的治疗提供了新的潜在靶点和策略。此外, 外泌体作为药物递送载体, 具有低免疫原性、良好的生物相容性和靶向性等优点, 为肝癌的靶向治疗提供了新的途径和方法。

参考文献

- [1] McGlynn, K.A., Petrick, J.L. and London, W.T. (2015) Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: An Emphasis on Demographic and Regional Variability. *Clinics in Liver Disease*, **19**, 223-238. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.01.001>
- [2] Arnold, M., Abnet, C.C., Neale, R.E., Vignat, J., Giovannucci, E.L., McGlynn, K.A., *et al.* (2020) Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*, **159**, 335-349.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.068>
- [3] Alemayehu, E., Fasil, A., Ebrahim, H., Mulatie, Z., Bambo, G.M., Gedefie, A., *et al.* (2024) Circulating MicroRNAs as Promising Diagnostic Biomarkers for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **11**, Article ID: 1353547. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1353547>
- [4] Guan, M., Wang, M., Liu, S., Ouyang, W., Liang, L., Pawlik, T.M., *et al.* (2021) Early Diagnosis and Therapeutic Strategies for Hepatocellular Carcinoma: From Bench to Bedside. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **13**, 197-215. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i4.197>
- [5] Singal, A.G., Kanwal, F. and Llovet, J.M. (2023) Global Trends in Hepatocellular Carcinoma Epidemiology: Implications for Screening, Prevention and Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 864-884. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00825-3>
- [6] Petracci, E., Pasini, L., Urbini, M., Felip, E., Stella, F., Davoli, F., *et al.* (2024) Circulating Cell-Free and Extracellular Vesicles-Derived MicroRNA as Prognostic Biomarkers in Patients with Early-Stage NSCLC: Results from Resting Study. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**, Article No. 241. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-03156-y>
- [7] Gramantieri, L., Giovannini, C., Piscaglia, F. and Fornari, F. (2021) MicroRNAs as Modulators of Tumor Metabolism, Microenvironment, and Immune Response in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*, **8**, 369-385. <https://doi.org/10.2147/jhc.s268292>
- [8] Zhang, L. and Yu, D. (2019) Exosomes in Cancer Development, Metastasis, and Immunity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1871**, 455-468. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.04.004>
- [9] Zhao, Y., Zuo, X., Li, Q., Chen, F., Chen, Y., Deng, J., *et al.* (2020) Nucleic Acids Analysis. *Science China Chemistry*, **64**, 171-203. <https://doi.org/10.1007/s11426-020-9864-7>
- [10] Wang, J., Zhang, K., Liu, S. and Sen, S. (2014) Tumor-Associated Circulating MicroRNAs as Biomarkers of Cancer. *Molecules*, **19**, 1912-1938. <https://doi.org/10.3390/molecules19021912>
- [11] Angius, A., Cossu-Rocca, P., Arru, C., Mironi, M.R., Rallo, V., Carru, C., *et al.* (2020) Modulatory Role of MicroRNAs

- in Triple Negative Breast Cancer with Basal-Like Phenotype. *Cancers*, **12**, Article No. 3298. <https://doi.org/10.3390/cancers12113298>
- [12] Chu, L., Peng, Y., Weng, X., Xie, J. and Xu, Y. (2020) Blood-Based Biomarkers for Early Detection of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 1708-1725. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i15.1708>
- [13] Wang, R., Xu, M., Xu, C., Song, Z. and Jin, H. (2014) Decreased Expression of Mir216a Contributes to Non-Small-Cell Lung Cancer Progression. *Clinical Cancer Research*, **20**, 4705-4716. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-14-0517>
- [14] Sun, H., Cong, D., He, M., Chen, S., Liu, X. and Liu, X. (2015) Expression Profiles of Pivotal MicroRNAs and Targets in Thyroid Papillary Carcinoma: An Analysis of the Cancer Genome Atlas. *OncoTargets and Therapy*, **8**, 2271-2277. <https://doi.org/10.2147/ott.s85753>
- [15] 渠亚超, 阎军. 血清 microRNA 检测在肝细胞癌诊断中的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(3): 228-232.
- [16] Xu, J., Zhu, X., Wu, L., Yang, R., Yang, Z., Wang, Q., *et al.* (2012) MicroRNA-122 Suppresses Cell Proliferation and Induces Cell Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma by Directly Targeting WNT/ β -Catenin Pathway. *Liver International*, **32**, 752-760. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02750.x>
- [17] Kim, S., Lee, U.J., Kim, M.N., Lee, E., Kim, J.Y., Lee, M.Y., *et al.* (2008) MicroRNA miR-199a* Regulates the MET Proto-Oncogene and the Downstream Extracellular Signal-Regulated Kinase 2 (Erk2). *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 18158-18166. <https://doi.org/10.1074/jbc.m800186200>
- [18] 肖海静, 王观宇, 董庆华. 人肝细胞肝癌和癌旁正常组织 microRNA 表达差异的分析[J]. 肿瘤防治研究, 2012, 39(8): 947-949.
- [19] Tomimaru, Y., Eguchi, H., Nagano, H., Wada, H., Kobayashi, S., Marubashi, S., *et al.* (2012) Circulating MicroRNA-21 as a Novel Biomarker for Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **56**, 167-175. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.04.026>
- [20] 张婷婷, 尤斌, 李超. 外泌体 miRNA 在缺血性脑血管病中作用的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(7): 198.
- [21] Loudig, O., Mitchell, M.I., Ben-Dov, I.Z., Liu, C. and Fineberg, S. (2022) Mirna Expression Deregulation Correlates with the Oncotype DX® DCIS Score. *Breast Cancer Research*, **24**, Article No. 62. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01558-4>
- [22] 廖银花, 邓石军, 胡玉林. miR-128 在原发性肝癌组织中的表达及临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014(5): 629-630.
- [23] 黄健, 黄海欣, 黄东宁, 等. miR-144-3p 通过靶向 FZD4 阻断 Wnt/ β -catenin 通路抑制肝癌 Huh-7 细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(10): 1101-1106.
- [24] 汪旭伟, 马沛. miR-21 在原发性肝癌组织中的表达及对细胞生物学行为的影响[J]. 临床医学工程, 2020, 27(11): 1457-1458.
- [25] 曾芳, 黎运呈, 杨祥康, 等. 干扰 miR-21 靶向调控 PDCD4、PTEN 和 TPM1 抑制肝癌细胞增殖和侵袭能力[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(19): 2316-2320.
- [26] 石睿, 张斌. miR-221-3p 对肝癌细胞增殖的影响及相关机制研究[J]. 徐州医科大学学报, 2023, 43(1): 48-53.
- [27] 王磊. MicroRNA-198 在原发性肝癌患者中的表达及对肝癌细胞株增殖、迁移的研究[D]: [博士学位论文]. 郑州: 郑州大学医学院, 2019.
- [28] 陈秀华, 吴健晖, 陈良, 等. circRNA-PTPRM 靶向 miR-139-5p 调控肝癌细胞增殖、迁移和侵袭的研究[J]. 解放军医学院学报, 2024, 45(9): 960-968.
- [29] 秦焕蓉, 吴祥锴, 江哲宇, 等. 微小核糖核酸-155 对肝癌细胞增殖、侵袭迁移和凋亡的影响[J]. 介入放射学杂志, 2024, 33(1): 44-51.
- [30] 刘晓晖, 何勇, 符奉川, 等. circNOLC1 靶向 miR-485-5p 对肝癌细胞紫杉醇耐药性的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2023, 33(1): 41-46.
- [31] 张天红, 杨红菊. 外泌体 miRNA 在肝细胞癌中的研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(2): 150-153.
- [32] 孔祥宇, 李怡君, 周灏澈, 等. 基于癌症基因组图谱数据库构建肝细胞癌相关 miRNA-mRNA 调控网络[J]. 中华老年器官疾病杂志, 2023, 22(3): 201-208.
- [33] miR-34a 对肝癌转移有抑制作用[J]. 中国医药科学, 2012, 2(18): 8.
- [34] 王瞿辉. miR-760 通过 HMGA2 调控肝癌细胞增殖和转移的作用机制[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学医学院, 2022.

- [35] Yi, M., Xu, L., Jiao, Y., Luo, S., Li, A. and Wu, K. (2020) The Role of Cancer-Derived MicroRNAs in Cancer Immune Escape. *Journal of Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00848-8>
- [36] 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.
- [37] 王晓露, 张纓, 江龙委, 等. 肝癌组织 miR-200 家族的表达水平及其与免疫检查点分子 PD-L1 的关系[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(2): 166-170.
- [38] 张壮苗, 张岩. miR-618 靶向 SOCS1 对肝癌患者中树突状细胞表型及功能的调控机制[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(23): 2913-2918.
- [39] Xue, X., Wang, J., Fu, K., Dai, S., Wu, R., Peng, C., *et al.* (2023) The Role of Mir-155 on Liver Diseases by Modulating Immunity, Inflammation and Tumorigenesis. *International Immunopharmacology*, **116**, Article ID: 109775. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109775>
- [40] Muhammad, S.A., Mohammed, J.S. and Rabiou, S. (2023) Exosomes as Delivery Systems for Targeted Tumour Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis of *in Vitro* Studies. *Pharmaceutical Nanotechnology*, **11**, 93-104. <https://doi.org/10.2174/2211738510666220930155253>
- [41] Hirsova, P., Ibrahim, S.H., Verma, V.K., Morton, L.A., Shah, V.H., LaRusso, N.F., *et al.* (2016) Extracellular Vesicles in Liver Pathobiology: Small Particles with Big Impact. *Hepatology*, **64**, 2219-2233. <https://doi.org/10.1002/hep.28814>
- [42] Yu, X., Odenthal, M. and Fries, J. (2016) Exosomes as MiRNA Carriers: Formation-Function-Future. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article No. 2028. <https://doi.org/10.3390/ijms17122028>
- [43] 楼国华. 携带 miRNA 的间充质干细胞来源外泌体抗肝癌研究[D]:[博士学位论文]. 杭州: 浙江大学医学院, 2016.