

肝细胞癌中外泌体microRNA改变肿瘤微环境影响治疗及预后的研究进展

丁乐平¹, 张 晶^{2*} 

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院消化内科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年5月9日; 录用日期: 2025年6月2日; 发布日期: 2025年6月11日

摘 要

近年来, 肝细胞癌(HCC)已成为全球范围内最常见、最致命且最具侵袭性的肝脏恶性肿瘤之一。肝细胞癌患者拥有多种治疗选项, 包括肝移植、手术切除、经皮消融、放疗以及经动脉和全身治疗。目前, 免疫疗法也逐渐被引入肝细胞癌的治疗领域。尽管肝细胞癌的治疗方法持续进步, 但肝癌的死亡率仍在逐年上升, 预后情况亦令人担忧。微小RNA (microRNA) 已成为近年来的研究焦点, 它在生物体内广泛分布, 作为生物标志物和治疗靶点参与肝细胞癌的发生和发展过程, 在肿瘤微环境(TME)中调节肿瘤免疫。本文综述了外泌体microRNA在肝细胞癌中细胞间通讯的作用网络, 阐释了其于肿瘤微环境的相互作用如何影响肝癌的进展, 并探讨了miRNA靶向脂质代谢相关酶对肝癌进展的影响, 以及低氧诱导的外泌体如何作用于肝细胞癌, 旨在突破microRNA在HCC诊断、治疗和预后方面的研究进展。

关键词

肝细胞癌, microRNA, 肿瘤微环境, 免疫, 细胞, 基因, 脂质

Advances in the Study of Exosomal MicroRNAs in Hepatocellular Carcinoma

Leping Ding¹, Jing Zhang^{2*} 

¹School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 9th, 2025; accepted: Jun. 2nd, 2025; published: Jun. 11th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 丁乐平, 张晶. 肝细胞癌中外泌体 microRNA 改变肿瘤微环境影响治疗及预后的研究进展[J]. 医学诊断, 2025, 15(3): 275-282. DOI: 10.12677/md.2025.153036

Abstract

In recent years, hepatocellular carcinoma (HCC) has become one of the most common, deadly and aggressive liver malignancies worldwide. Patients with hepatocellular carcinoma have a variety of treatment options, including liver transplantation, surgical resection, percutaneous ablation, radiotherapy, and transarterial and systemic therapy. Immunotherapy is also now being introduced to the treatment of hepatocellular carcinoma. Despite continued advances in the treatment of hepatocellular carcinoma, the mortality rate of hepatocellular carcinoma continues to increase year after year, and the prognosis of hepatocellular carcinoma is of concern. MicroRNAs (microRNAs) have become a focus of research in recent years, which are widely distributed in organisms, participate in the process of hepatocellular carcinoma genesis and progression as biomarkers and therapeutic targets, and regulate tumor immunity in the tumor microenvironment (TME). In this paper, we reviewed the role network of exosomal microRNAs in intercellular communication in hepatocellular carcinoma, elucidated how their interactions with the tumor microenvironment affect hepatocellular carcinoma progression, and explored the effects of miRNA targeting of lipid metabolism-related enzymes on the progression of hepatocellular carcinoma, as well as how hypoxia-induced exosomes act in hepatocellular carcinoma, with the aim of breaking through the role of microRNAs in the diagnosis, treatment and prognosis of HCC Research progress in HCC diagnosis, treatment and prognosis.

Keywords

Hepatocellular Carcinoma, microRNA, Tumor Microenvironment, Immune, Cell, Gene, Lipid

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

肝脏是人类第六大最常见的原发性癌症部位,也是全球第四大癌症相关死亡原因[1]。在过去的二十年里,HCC 患者的总体生存率并未显著提升,且对 HCC 发生和发展的机制了解有限。肝癌的治疗策略依据癌症的分期而定:对于早期肝癌,消融、切除和肝移植可作为治愈性治疗手段;中期 HCC 可采用经动脉化疗栓塞(TACE)、经动脉栓塞(TAE)、经动脉放射栓塞(TARE)以及全身治疗(如索拉非尼、乐伐替尼作为一线治疗);至于晚期患者,使用多激酶抑制剂或免疫检查点抑制剂进行全身治疗可延长总生存期(OS)。然而,目前的 5 年病因特异性生存率依然较低。miRNA 是一种长约 17~25 个核苷酸的非编码 RNA,其主要生物学功能是通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)结合来调节靶基因表达,这与细胞增殖、细胞死亡和信号通路调节密切相关。miRNA 的调节与多种疾病,尤其是癌症,有着紧密的联系[2]。本文在总结肝细胞癌中外泌体 miRNA 如何改变肿瘤微环境并影响疾病进展的基础上,进一步阐述了脂质代谢在肝细胞癌中的作用,旨在为开发新的治疗策略,更有效地抑制肝癌进展提供新的思路。

2. microRNA 在肝细胞癌中细胞间通讯的作用机制

肿瘤相关中性粒细胞(TANs)在肿瘤微环境中的发展和进展中扮演着关键角色。Zhou 等人通过将抗 miRNA 慢病毒载体转染至肝细胞癌(HCC)细胞系中,成功抑制了 miRNA 的表达。研究表明,miR-301b-3p 的抑制显著减轻了 TAN 对 HCC 细胞的增殖、集落形成、侵袭、抗凋亡活性和球体形成作用。这

表明 TAN 通过诱导 miR-301b-3p 的表达来增强 HCC 细胞的干细胞特性[3]。此外, 巨噬细胞在 HCC 的进展中也发挥着至关重要的作用。例如, 在 HCC 患者, 特别是复发的患者中, miR-200b-3p 外泌体的表达水平显著升高。HCC 细胞衍生的 miR-200b-3p 外泌体被 M0 巨噬细胞内化, 并通过下调 ZEB1 和上调白细胞介素-4 诱导 M2 极化。因此, M2 巨噬细胞中的 JAK/STAT 信号通路被激活, 导致 PIM1 和 VEGF α 表达的增加, 进而促进了巨噬细胞的增殖和极化, 最终导致了 HCC 的转移[4]。源自 M1 型巨噬细胞的外泌体将 miR-628-5p 传递至肝细胞癌(HCC)细胞内, 以降低人类甲基转移酶样 14 (METTL14)的表达水平, 从而抑制 circFUT8 的 m6A 修饰, 并促进其从核内转移到细胞质。在细胞质中, M1 型巨噬细胞通过调节 circFUT8/miR-552-3p/CHMP4B 通路, 抑制了 HCC 的进展[5]。肝癌中, 巨噬细胞通过外泌体递送 miR-92a-2-5p 靶向抑制雄激素受体(AR), 激活 PHLPP/p-AKT/ β -catenin 通路, 从而增强癌细胞侵袭性。临床前研究显示, 利用 miR-92a-2-5p 抑制剂针对这一新发现的信号传导途径, 能够抑制肝癌的发展[6]。MiR-155 通过靶向 SHIP1 的表达并诱导巨噬细胞向 M2 型极化, 加速了 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭[7]。miR-21-5p 通过靶向抑制巨噬细胞中 RhoB, 降低 IL-1 β 、升高 IL-10, 并抑制 MAPK 通路, 从而促进肝细胞癌(HCC)恶性进展。[8]。肝星状细胞通过多种途径影响肝细胞癌, 在 HCC 组织样本中, CXCL1、TGF- β 1 和 MIR4435-2HG 水平升高, 而 miR-506-3p 表达降低。肝星状细胞释放的 CXCL1 通过 MIR4435-2HG/miR-506-3p/TGFB1 轴加重了 HCC 细胞的恶性行为[9]。此外, miR-132 高表达的 Th17 细胞的条件培养基可增加肝星状细胞的活化, 从而强烈促进 HCC 细胞的迁移和上皮-间质转化(EMT) [10]。hAMSC 的调节可能部分通过细胞内 miR17-5p 和 615-5p 表达的失调来实现, 当间充质基质细胞(MSC)被募集到肝损伤部位时, 它们会获得促癌表型[11]。这些证据揭示了肿瘤微环境中癌细胞与免疫细胞之间存在反馈回路, HCC 衍生的外泌体通过多种途径进行细胞间交流, 进而发挥免疫抑制和促进肿瘤恶性进展的作用。

3. 低氧诱导的外泌体对肝癌进展的影响及其不同结果

miR-1307-3p, 作为一种新兴的缺氧反应因子, 是由 HIF-1 α 而非 HIF-2 α 转录产生的。在缺氧条件下, miR-1307-3p 的表达被驱动, 并通过抑制 DAB2IP 促进了肝细胞癌(HCC)细胞的增殖与侵袭。针对 HIF-1 α /miR-1307-3p/DAB2IP 轴的靶向策略, 也被证明能够调节体内肿瘤的生长和转移[12]。此外, miR-1273f 在缺氧环境下以更高水平存在, 它不仅激活了 Wnt/ β -catenin 信号通路, 还直接参与了 HCC 细胞内缺氧外泌体的复制。同时, miR-1273f 还确定了 Wnt/ β -catenin 通路的已知抑制剂 LHX6 作为其靶标[13]。源自骨髓间充质干细胞(BMSCs)的外泌体构成了癌症微环境的一部分。在缺氧条件下, 由 BMSCs 衍生的外泌体 miR-652-3p 通过抑制 TNRC6A 促进了肝细胞癌(HCC)细胞的增殖, 这一发现可能为肝癌患者的治疗策略提供新的方向[14]。miR-223 通过抑制 HCC 中 HIF-1 α 介导的 CD39/CD73 腺苷通路, 调节肿瘤微环境并间接下调 PD-1/PD-L1 表达。此外, 在 Fu 等人构建的两种 HCC 模型中, 通过腺病毒介导的 miR-223 基因传递, 抑制了血管生成和缺氧-凋亡介导的 PD-1/PD-L1 激活, 有效阻碍了 HCC 的进展[15]。Yang 等人回顾了 ncRNA 在缺氧微环境中肝癌发生、上皮-间质转化(EMT)和血管生成中的作用, 以及 ncRNA 与肿瘤微环境(TME)关键组分之间的相互作用。特别是 miRNA 模拟物(agomiR)显示出巨大的潜力, 其补充靶向 oncomiR 依赖性肿瘤位点的肿瘤抑制剂 miRNA 和/或 miRNA 抑制剂(agomiR) [16]。这些外泌体存在于局部缺氧的肿瘤微环境中, 能够转移 microRNA 至其他细胞, 从而有效地促进细胞间的通信。低氧条件下诱导的肝癌细胞外泌体产生增加, 这些外泌体反过来促进或抑制 HCC 的增殖、迁移和侵袭。

4. 微小 RNA 在肝癌肿瘤微环境中的作用

肝癌微环境的酸性特征与患者的不良预后紧密相关。这种酸性环境激活了 HIF-1 α 和 HIF-2 α , 并促进了外泌体 miR-21 和 miR-10b 的表达。这些分子在体内和体外显著增强了肝细胞癌(HCC)细胞的增殖、迁

移和侵袭能力。因此, 外泌体 miR-21 和 miR-10b 有潜力成为 HCC 的预后分子标志物和治疗靶点[17]。来自癌症相关成纤维细胞(CAF)的外泌体在外调节肝细胞癌(HCC)的肿瘤微环境中扮演着重要角色。LIMA1 是一种抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号通路的肿瘤抑制因子, CAF 释放的外泌体 miR-20a-5p 通过 LIMA1 介导的 β -Catenin 通路促进了 HCC 的进展[18]。hsa_circ_0110102 可作为 miR-580-5p 的分子海绵, 通过降低肝癌细胞中 PPAR α 的表达, 抑制 CCL2 分泌进入肿瘤微环境, 从而抑制肝细胞癌的进展。这表明 hsa_circ_0110102 有望成为 HCC 的潜在预后预测因子或治疗靶点[19]。miR-362-3p/miR-425-5p-ZC3H13 通路通过靶向抑制 ZC3H13 调控肝细胞癌(HCC)免疫微环境, 是潜在的诊断标志物及治疗靶点[20]。miR-136-5p 的重新表达抑制了 HCC 细胞的生长和转移, 然而 KIAA1522 的过表达却减弱了这种抑制效果, 外泌体 circTTLL5 通过 miR-136-5p/KIAA1522 轴促进了 HCC 的进展[21]。circ_002136 通过阻断 miR-19a-3p 的表达, 提升了 RAB1A 的表达活性, 对 HCC 患者的生存产生了不利影响[22]。源自肝细胞癌(HCC)的外泌体 miR-761 通过激活 SOCS2/JAK2/STAT3 信号通路, 依赖性地激活癌症相关成纤维细胞(CAFs), 从而调节肿瘤微环境[23]。一组被称为抗纤维化 microRNAs (AF-miRNAs)的 miRNAs, 包括 let-7、miR-30、miR-29c、miR-335 和 miR-338, 能够下调细胞外基质的关键结构、信号传导和重塑成分, 进而促进 HCC 的发展[24]。SNHG1 通过海绵吸附 miR-199a 上调 FANCD2/G6PD 表达, 其下调可抑制肝癌(HCC)恶性表型, 是潜在的预后标志物及治疗靶点[25]。lncRNAH19 作为 miR-193b 的海绵分子, 保护 MAPK1 免受攻击, TAMs(肿瘤相关巨噬细胞)诱导的 lncRNAH19 通过触发和激活 miR-193b/MAPK1 轴促进 HCC 的侵袭性, 介导 HCC 与免疫微环境之间的相互作用, 并导致不良的临床预后[26]。miR-130-3p 的过表达显著促进了肝细胞癌(HCC)细胞的凋亡, 并有效抑制了其迁移和增殖。研究揭示, miR-130-3p 通过靶向 EPHB4, 抑制了 HCC 细胞的增殖和迁移[27]。肿瘤源性外泌体 miR-4669 和甘油醛 3-磷酸脱氢酶(GAPDH)的主动释放, 有助于通过诱导 M2 巨噬细胞极化, 形成免疫抑制性的肿瘤微环境, 并增强肿瘤的侵袭性[28]。miR-137 能够与 AFM 的 3'-非翻译区结合, 促进肝癌细胞株的侵袭和转移。miR-137 及其在肝脏微环境中调控的靶基因 AFM 的表达, 与 HCC 的进展密切相关, 这表明 miR-137 及其靶基因 AFM 的组合是 HCC 中总生存期(OS)和无复发生存期(RFS)的独立预后因素[29]。miR-210-3p 和 miR-106a-5p 能显著提高活性氧(ROS)水平, 并使 HCC 细胞周期停滞在 G2/M 期, 这两个 miRNA 抑制了 huh7 和 smmc7721 细胞的增殖、迁移和侵袭, 并促进了细胞凋亡[30]。lncMMPA 不仅能够抑制 M2 型巨噬细胞的增殖, 还能作为 microRNA 海绵与 miR-548 相互作用, 提升 ALDH1A3 的 mRNA 水平, 从而促进肝癌细胞的糖代谢和增殖。lncMMPA 通过与 miR-548 的相互作用, 增强了肝细胞癌(HCC)细胞的增殖[31]。这些发现表明, miRNA 可以作为一种有潜力的工具, 用于开发单独或与其他疗法联合使用的靶向治疗策略。

5. 肝细胞癌中外泌体 miRNA 与脂质代谢的关联

肝癌细胞代谢需求的增加凸显了代谢途径在癌细胞生存中的关键作用, 其中脂质代谢在肝细胞癌的发生和发展中扮演了重要角色。在多种实体人类肿瘤中, 可以观察到几种关键酶的异常高表达[32]。这些酶在不同程度上受到 miRNA 的靶向调控, 从而促进或抑制肝细胞癌的发展。肝脏中的胆固醇积累以及高胆固醇血症与肝细胞癌(HCC)密切相关。在 c-Myc 小鼠模型中, 胆固醇合成与磷酸戊糖途径(PPP)之间形成了正反馈, 而非与糖酵解。阻断磷酸戊糖途径可以抑制胆固醇合成, 进而阻止 c-Myc 小鼠的 HCC 发生。miR-206 通过靶向胆固醇合成和磷酸戊糖途径(PPP)的限速酶 HMGCR/G6PD, 破坏 c-Myc 依赖的正反馈环路, 从而抑制肝细胞癌(HCC)发生。研究指出, 胆固醇合成过程而非胆固醇本身, 是导致 HCC 的主要原因[33]。酰基-CoA 硫代酯酶 9 (ACOT9)是细胞利用脂肪酸的关键调节因子。在肝细胞癌(HCC)中, ACOT9 的表达显著升高, 这在一定程度上归因于 miR-449c-3p 的下调。研究显示, 抑制 ACOT9 在 HCC 细胞中的表达能显著降低细胞增殖、集落形成、迁移和侵袭能力, 这主要通过抑制 G1 到 S 期的细胞周

期转换和上皮到间质的转变(EMT)来实现。ACOT9 通过促进新脂肪的生成, 重塑了 HCC 细胞的脂质代谢。此外, 脂肪生成的增加也参与了 ACOT9 促进 HCC 生长和转移的过程。综上所述, ACOT9 通过重编程 HCC 中的脂质代谢, 在促进肿瘤生长和转移方面发挥了关键的致癌作用[34]。 α -Solanine 通过诱导氧化应激(脂质过氧化增强及抗氧化能力下降)抑制肝细胞癌(HCC), 其机制涉及线粒体损伤($\Delta\Psi_m\downarrow$)、NF- κ B 通路激活及促氧化/抑癌 miRNA 的调控失衡, 三者协同驱动抗肿瘤效应[35]。通过 CRISPR/Cas9 筛选, 发现 miR-4310 能够通过靶向脂肪酸合成酶(FASN)和硬脂酰-CoA 去饱和酶-1 (SCD1)来抑制脂质合成。在肝细胞癌(HCC)患者中, miR-4310 的表达显著降低, 且其表达水平与脂肪酸合成酶(FASN)和硬脂酰辅酶 A 脱氢酶(SCD1)的表达呈负相关。miR-4310 的低表达与不良预后相关。通过抑制 SCD1 和 FASN 介导的脂质合成, miR-4310 在体外抑制了 HCC 细胞的增殖、迁移和侵袭, 在体内抑制了 HCC 肿瘤的生长和转移。因此, 靶向 miR-4310-FASN/SCD 通路为 HCC 治疗提供了一种新的策略[36]。脂肪生成一直被认为是导致 HCC 发生和发展的关键因素。锌指和同源染色体 2 (ZHX2)是一种与 HCC 相关的肿瘤抑制因子, 是新生脂肪生成的重要抑制因子。ZHX2 作为肝癌(HCC)抑癌因子, 通过激活 miR-24-3p 靶向降解脂肪生成主调控因子 SREBP1c, 抑制 FASN/ACL 等脂肪生成酶表达, 从而阻断 HCC 进展[37]。尽管脂质代谢是治疗 HCC 的一个有前景的靶点, 但其调控机制尚未得到充分阐明。

6. 讨论

微小 RNA (microRNAs, miRNAs)是外泌体中含量最丰富的分子, 它们被选择性地包装进外泌体以发挥其生物学功能。Wang 等人综述了不同细胞来源的外泌体 miRNAs 在肝细胞癌(HCC)中的组成和功能[38]。miRNA 表达失调与肿瘤的发生和发展密切相关, 并影响 HCC 的耐药性。关于 miRNA 作为生物标记物和治疗靶点的潜力, 研究将特别关注 miRNA 在代谢途径中的参与以及在调节肿瘤微环境中的作用, 以支持在特定情况下利用它们[39]。Han 等人综述了非编码 RNA (包括 microRNA 等)在肝癌中的潜在调控机制, 总结了来自体液(血浆/血清/尿液)的新型生物标志物, 进而发现多种 miRNA 或 miRNA 与已经广泛使用的甲胎蛋白(AFP)的组合可能是更理想的诊断模式, 血清/血浆中差异表达的 miRNAs 也有助于 HCC 的预后[40]。Pascut 等人总结了外泌体衍生的 miRNAs 在肿瘤细胞和不同肝脏常驻细胞之间的交叉交流中的作用的最新研究结果[41]。针对缺氧条件下衍生的外泌体进行剖析有助于研发 HCC 新的治疗策略。此外, 外泌体 miRNA 通过靶向作用于脂质代谢途径的各种酶来影响肝癌进展的机制仍需进一步探讨。因此, 深入研究 HCC 中的外泌体 miRNA 将为未来肝癌的诊断、治疗和预后带来更多潜在的价值, 并在延长患者中位生存期过程中发挥巨大的作用。未来可以着眼于探索特异性递送抑癌 miRNA 或促癌 miRNA, 逆转肿瘤微环境免疫抑制, 并进一步整合外泌体 microRNA 组、肿瘤微环境单细胞转录组及代谢组数据, 构建调控网络图谱, 识别潜在治疗靶点, 推动外泌体 microRNA 针对 HCC 精准诊疗的突破。

基金项目

济宁市科技计划项目(2024YXNS039, 2024YXNS108), 济宁医学院附属医院英才培养计划(2022-yxyc-003, 2022-yxyc-013), 济宁医学院附属医院博士后基金(JYFY364860)。

利益冲突声明

本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Donne, R. and Lujambio, A. (2023) The Liver Cancer Immune Microenvironment: Therapeutic Implications for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*, 77, 1773-1796. <https://doi.org/10.1002/hep.32740>

- [2] Shi, T., Morishita, A., Kobara, H. and Masaki, T. (2021) The Role of Long Non-Coding RNA and MicroRNA Networks in Hepatocellular Carcinoma and Its Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 10630. <https://doi.org/10.3390/ijms221910630>
- [3] Zhou, S., Yin, D., Hu, Z., Luo, C., Zhou, Z., Xin, H., *et al.* (2019) A Positive Feedback Loop between Cancer Stem-Like Cells and Tumor-Associated Neutrophils Controls Hepatocellular Carcinoma Progression. *Hepatology*, **70**, 1214-1230. <https://doi.org/10.1002/hep.30630>
- [4] Xu, Y., Luan, G., Liu, F., Zhang, Y., Li, Z., Liu, Z., *et al.* (2023) Exosomal miR-200b-3p Induce Macrophage Polarization by Regulating Transcriptional Repressor ZEB1 in Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology International*, **17**, 889-903. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10507-y>
- [5] Wang, L., Yi, X., Xiao, X., Zheng, Q., Ma, L. and Li, B. (2022) Exosomal miR-628-5p from M1 Polarized Macrophages Hinders M6a Modification of circFUT8 to Suppress Hepatocellular Carcinoma Progression. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **27**, Article No. 106. <https://doi.org/10.1186/s11658-022-00406-9>
- [6] Liu, G., Ouyang, X., Sun, Y., Xiao, Y., You, B., Gao, Y., *et al.* (2020) The miR-92a-2-5p in Exosomes from Macrophages Increases Liver Cancer Cells Invasion via Altering the AR/PHLPP/p-AKT/ β -Catenin Signaling. *Cell Death & Differentiation*, **27**, 3258-3272. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0575-3>
- [7] Fei, Y., Wang, Z., Huang, M., Wu, X., Hu, F., Zhu, J., *et al.* (2023) miR-155 Regulates m2 Polarization of Hepatitis B Virus-Infected Tumour-Associated Macrophages Which in Turn Regulates the Malignant Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Viral Hepatitis*, **30**, 417-426. <https://doi.org/10.1111/jvh.13809>
- [8] Yu, H., Pan, J., Zheng, S., Cai, D., Luo, A., Xia, Z., *et al.* (2023) Hepatocellular Carcinoma Cell-Derived Exosomal Mir-21-5p Induces Macrophage M2 Polarization by Targeting RhoB. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4593. <https://doi.org/10.3390/ijms24054593>
- [9] Li, S., Hu, X., Yu, S., Yi, P., Chen, R., Huang, Z., *et al.* (2022) Hepatic Stellate Cell-Released CXCL1 Aggravates HCC Malignant Behaviors through the MIR4435-2HG/miR-506-3p/TGFB1 Axis. *Cancer Science*, **114**, 504-520. <https://doi.org/10.1111/cas.15605>
- [10] Feng, R., Cui, Z., Liu, Z. and Zhang, Y. (2020) Upregulated MicroRNA-132 in T Helper 17 Cells Activates Hepatic Stellate Cells to Promote Hepatocellular Carcinoma Cell Migration *in vitro*. *Scandinavian Journal of Immunology*, **93**, e13007. <https://doi.org/10.1111/sji.13007>
- [11] Salah, R.A., Nasr, M.A., El-Derby, A.M., Abd Elkodous, M., Mohamed, R.H., El-Ekiaby, N., *et al.* (2022) Hepatocellular Carcinoma Cell Line-Microenvironment Induced Cancer-Associated Phenotype, Genotype and Functionality in Mesenchymal Stem Cells. *Life Sciences*, **288**, Article 120168. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120168>
- [12] Chen, S., Liu, R., Wang, H. and Liu, Q. (2022) Hypoxia-Driven miR-1307-3p Promotes Hepatocellular Carcinoma Cell Proliferation and Invasion by Modulating DAB2 Interacting Protein. *Pathology-Research and Practice*, **237**, Article 154066. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154066>
- [13] You, Y., Zou, M., Zhou, Z., Mao, L., Ran, T., Liu, Y., *et al.* (2019) Hypoxia-Induced Exosomes Promote Hepatocellular Carcinoma Proliferation and Metastasis via miR-1273f Transfer. *Experimental Cell Research*, **385**, Article 111649. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111649>
- [14] Li, M., Zhai, P., Mu, X., Song, J., Zhang, H. and Su, J. (2023) Hypoxic BMSC-Derived Exosomal miR-652-3p Promotes Proliferation and Metastasis of Hepatocarcinoma Cancer Cells via Targeting TNRC6A. *Aging*, **15**, 12780-12793. <https://doi.org/10.18632/aging.205025>
- [15] Fu, Y., Mackowiak, B., Feng, D., Lu, H., Guan, Y., Lehner, T., *et al.* (2023) MicroRNA-223 Attenuates Hepatocarcinogenesis by Blocking Hypoxia-Driven Angiogenesis and Immunosuppression. *Gut*, **72**, 1942-1958. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327924>
- [16] Yang, Q., Tian, H., Guo, Z., Ma, Z. and Wang, G. (2023) The Role of Noncoding RNAs in the Tumor Microenvironment of Hepatocellular Carcinoma. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **55**, 1697-1706. <https://doi.org/10.3724/abbs.2023231>
- [17] Tian, X., Wang, C., Jin, X., Li, M., Wang, F., Huang, W., *et al.* (2019) Acidic Microenvironment Up-Regulates Exosomal miR-21 and miR-10b in Early-Stage Hepatocellular Carcinoma to Promote Cancer Cell Proliferation and Metastasis. *Theranostics*, **9**, 1965-1979. <https://doi.org/10.7150/thno.30958>
- [18] Qi, Y., Wang, H., Zhang, Q., Liu, Z., Wang, T., Wu, Z., *et al.* (2022) CAF-Released Exosomal miR-20a-5p Facilitates HCC Progression via the LIMA1-Mediated β -Catenin Pathway. *Cells*, **11**, Article 3857. <https://doi.org/10.3390/cells11233857>
- [19] Wang, X., Sheng, W., Xu, T., Xu, J., Gao, R. and Zhang, Z. (2021) CircRNA Hsa_Circ_0110102 Inhibited Macrophage Activation and Hepatocellular Carcinoma Progression via miR-580-5p/PPAR α /CCL2 Pathway. *Aging*, **13**, 11969-11987. <https://doi.org/10.18632/aging.202900>
- [20] Wu, S., Liu, S., Cao, Y., Chao, G., Wang, P. and Pan, H. (2022) Downregulation of ZC3H13 by miR-362-3p/miR-425-

- 5p Is Associated with a Poor Prognosis and Adverse Outcomes in Hepatocellular Carcinoma. *Aging*, **14**, 2304-2319. <https://doi.org/10.18632/aging.203939>
- [21] Liu, C., Ren, C., Guo, L., Yang, C. and Yu, Q. (2023) Exosome-Mediated Circ_002115 Transfer Promotes Hepatocellular Carcinoma Malignant Progression through miR-136-5p/KIAA1522 Axis. *Pathology-Research and Practice*, **241**, Article 154276. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154276>
- [22] Yuan, P., Song, J., Wang, F. and Chen, B. (2022) Exosome-Transmitted Circ_002136 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by miR-19a-3p/RAB1A Pathway. *BMC Cancer*, **22**, Article No. 1284. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10367-z>
- [23] Zhou, X., Xu, H., Xu, C., Yan, Y., Zhang, L., Sun, Q., *et al.* (2022) Hepatocellular Carcinoma-Derived Exosomal miRNA-761 Regulates the Tumor Microenvironment by Targeting the SOCS2/JAK2/STAT3 Pathway. *World Journal of Emergency Medicine*, **13**, 379-385. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.089>
- [24] Winkler, I., Bitter, C., Winkler, S., Weichenhan, D., Thavamani, A., Hengstler, J.G., *et al.* (2019) Identification of PPAR γ -Modulated Mirna Hubs That Target the Fibrotic Tumor Microenvironment. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **117**, 454-463. <https://doi.org/10.1073/pnas.1909145117>
- [25] Zhou, L., Zhang, Q., Cheng, J., Shen, X., Li, J., Chen, M., *et al.* (2023) LncRNA SNHG1 Upregulates FANCD2 and G6PD to Suppress Ferroptosis by Sponging miR-199a-5p/3p in Hepatocellular Carcinoma. *Drug Discoveries & Therapeutics*, **17**, 248-256. <https://doi.org/10.5582/ddt.2023.01035>
- [26] Ye, Y., Guo, J., Xiao, P., Ning, J., Zhang, R., Liu, P., *et al.* (2020) Macrophages-Induced Long Noncoding RNA H19 Up-Regulation Triggers and Activates the miR-193b/MAPK1 Axis and Promotes Cell Aggressiveness in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Letters*, **469**, 310-322. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.11.001>
- [27] Shao, L., Ye, Q. and Jia, M. (2021) miR-130-3p Promotes MTX-Induced Immune Killing of Hepatocellular Carcinoma Cells by Targeting EPHB4. *Journal of Healthcare Engineering*, **2021**, Article ID: 4650794. <https://doi.org/10.1155/2021/4650794>
- [28] Nakano, T., Chen, C., Chen, I., Tseng, H., Chiang, K., Lai, C., *et al.* (2023) Overexpression of miR-4669 Enhances Tumor Aggressiveness and Generates an Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma: Its Clinical Value as a Predictive Biomarker. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 7908. <https://doi.org/10.3390/ijms24097908>
- [29] Wei, Q., Zhao, L., Jiang, L., Bi, J., Yu, Z., Zhao, L., *et al.* (2018) Prognostic Relevance of miR-137 and Its Liver Microenvironment Regulatory Target Gene AFM in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 11888-11899. <https://doi.org/10.1002/jcp.27855>
- [30] Xu, Y., He, X., Deng, J., Xiong, L., Chen, B., Chen, J., *et al.* (2022) Ros-Related miRNAs Regulate Immune Response and Chemoradiotherapy Sensitivity in Hepatocellular Carcinoma by Comprehensive Analysis and Experiment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 4713518. <https://doi.org/10.1155/2022/4713518>
- [31] Xu, M., Zhou, C., Weng, J., Chen, Z., Zhou, Q., Gao, J., *et al.* (2022) Tumor Associated Macrophages-Derived Exosomes Facilitate Hepatocellular Carcinoma Malignance by Transferring LncMMPA to Tumor Cells and Activating Glycolysis Pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **41**, Article No. 253. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02458-3>
- [32] Pope, E.D., Kimbrough, E.O., Vemireddy, L.P., Surapaneni, P.K., Copland, J.A. and Mody, K. (2019) Aberrant Lipid Metabolism as a Therapeutic Target in Liver Cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **23**, 473-483. <https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1615883>
- [33] Hu, J.J., Liu, N.N., Song, D., *et al.* (2023) A Positive Feedback between Cholesterol Synthesis and the Pentose Phosphate Pathway Rather than Glycolysis Promotes Hepatocellular Carcinoma. *Oncogene*, **42**, 2892-2904. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02757-9>
- [34] Wang, B., Zhang, H., Chen, Y.F., Hu, L.Q., Tian, Y.Y., Tong, H.W., *et al.* (2022) Acyl-CoA Thioesterase 9 Promotes Tumour Growth and Metastasis through Reprogramming of Fatty Acid Metabolism in Hepatocellular Carcinoma. *Liver International*, **42**, 2548-2561. <https://doi.org/10.1111/liv.15409>
- [35] Gouhar, S.A., Abo-elfadl, M.T., Gamal-Eldeen, A.M. and El-Daly, S.M. (2021) Involvement of miRNAs in Response to Oxidative Stress Induced by the Steroidal Glycoalkaloid α -Solanine in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Environmental Toxicology*, **37**, 212-223. <https://doi.org/10.1002/tox.23390>
- [36] Li, H., Chen, Z., Zhang, Y., Yuan, P., Liu, J., Ding, L., *et al.* (2021) miR-4310 Regulates Hepatocellular Carcinoma Growth and Metastasis through Lipid Synthesis. *Cancer Letters*, **519**, 161-171. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.07.029>
- [37] Yu, X., Lin, Q., Wu, Z., Zhang, Y., Wang, T., Zhao, S., *et al.* (2020) ZHX2 Inhibits SREBP1c-Mediated *de novo* Lipogenesis in Hepatocellular Carcinoma via miR-24-3p. *The Journal of Pathology*, **252**, 358-370. <https://doi.org/10.1002/path.5530>

-
- [38] Wang, H., Yin, W., Jiang, M., Han, J., Kuai, X., Sun, R., *et al.* (2023) Function and Biomedical Implications of Exosomal MicroRNAs Delivered by Parenchymal and Nonparenchymal Cells in Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 5435-5451. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i39.5435>
 - [39] 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>
 - [40] Han, Q., Wang, M., Dong, X., Wei, F., Luo, Y. and Sun, X. (2022) Non-Coding RNAs in Hepatocellular Carcinoma: Insights into Regulatory Mechanisms, Clinical Significance, and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 985815. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.985815>
 - [41] Pascut, D., Pratama, M.Y., Vo, N.V.T., Masadah, R. and Tiribelli, C. (2020) The Crosstalk between Tumor Cells and the Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma: The Role of Exosomal MicroRNAs and Their Clinical Implications. *Cancers*, **12**, Article 823. <https://doi.org/10.3390/cancers12040823>