

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00997

• 综 述 •

## microRNA 在慢性乙型肝炎、肝硬化、肝细胞癌进化过程中的作用

侯晓玫, 杜 琰, 郭世昌, 陈 曦, 曹广文\*

第二军医大学热带医学与公共卫生学系流行病学教研室, 上海 200433

**[摘要]** 乙型肝炎病毒感染及其导致的持续性炎症是肝硬化和肝细胞癌的重要原因。乙肝病毒感染和炎症均可以通过调控 microRNA 表达影响致癌过程。表达异常的 microRNA 在慢性炎症恶性转化过程中起重要调控作用。部分 microRNA 通过促进乙型肝炎病毒的复制或炎症反应因子的表达加剧炎症反应; 或通过激活肝星形细胞或产生胶原蛋白来加速纤维化过程; 还可以通过打破促癌因子与抑癌因子的平衡来促进癌症的发生与发展。促炎介质可以通过调控 microRNA 表达等表观遗传机制, 进而促进 HBV 诱导肝细胞癌的进化发育过程。本文初步探讨了持续性炎症导致 microRNA 表达异常的过程中可能存在的机制和异常表达的 microRNA 在慢性乙型肝炎、肝硬化、肝细胞癌中的作用。

**[关键词]** 乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎; 肝硬化; 肝细胞癌; 微 RNAs

**[中图分类号]** R 512.62 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)09-0997-06

### Role of microRNA in chronic hepatitis B, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma

HOU Xiao-mei, DU Yan, GUO Shi-chang, CHEN Xi, CAO Guang-wen\*

Department of Epidemiology, Faculty of Tropical Medicine and Public Health, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Hepatitis B virus (HBV) infection and the subsequent persistent inflammation are the important factors that facilitate the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Both HBV infection and persistent inflammation can affect carcinogenesis via regulating microRNA expression. Aberrant expression of microRNAs plays an important role in regulating the malignant transformation of chronic inflammation. Some microRNAs can aggravate inflammation via increasing HBV replication or expression of inflammatory factors, some can promote fibrosis process via activating hepatic stellate cells or producing collagen proteins, and some can promote cancer progression by affecting the balance between cancer promoting factors and tumor suppressor factors. Proinflammatory molecules can promote Evo-Dev of HBV-induced hepatocellular carcinoma through epigenetic regulation including regulating the expression of microRNAs. Here in this review we discussed the potential mechanisms by which persistent inflammation induces aberrant expression of microRNAs and the role of dysregulated microRNAs in the development of chronic hepatitis B, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma.

**[Key words]** hepatitis B virus; chronic hepatitis B; liver cirrhosis; hepatocellular carcinoma; microRNAs

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(9):997-1002]

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 占我国恶性肿瘤死亡原因第二位<sup>[1]</sup>。在我国大陆地区, HCC 主要是乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 慢性感染所致, 大约 90% 的 HCC 患者在诊断时血清乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen,

HBsAg) 和 (或) HBV DNA 阳性。HBV 慢性感染是遗传因素和病毒因素交互作用的结果, 其中 II 类人类白细胞抗原和某些炎症基因遗传多态性和 HBV 基因型起重要作用<sup>[2-5]</sup>。只有在慢性持续性炎症条件下, HBV 才能有效致癌<sup>[6]</sup>。炎症介质除了可以通过激活

**[收稿日期]** 2015-01-26 **[接受日期]** 2015-03-02

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划 (“973”计划, 2015CB554000), 国家重大科学研究计划重点项目 (91129301), 国家杰出青年科学基金 (81025015), 国家自然科学基金 (81302492), 上海市自然科学基金 (12ZR1453600)。Supported by National Program on Key Basic Research Project (“973” Program, 2015 CB554000), Key Projects of Major National Scientific Research Project (91129301), National Science Fund for Distinguished Young Scholars (81025015), National Natural Science Foundation of China (81302492), and Natural Science Foundation of Shanghai (12ZR1453600).

**[作者简介]** 侯晓玫, 博士生。E-mail: youmingyy@126.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81871060, E-mail: gcao@smmu.edu.cn

核酸编辑酶和氧化应激促进基因组变异外,还可以通过表观遗传机制调控信号通路关键分子表达,实现对HCC进化的驱动作用,其中所调控 microRNA (miRNA) 在HBV致癌过程中起重要作用。

miRNA 是一类长度为 19~25 nt 的内源性单链小 RNA。在 HBV 所致持续性炎症状态下,许多 miRNA 表达水平会发生变化。2012 年,我们系统总结了 HBV 致癌相关 miRNA 在 HCC 发生发展过程中的作用,列举了 miRNA 表达水平改变对 HBV 复制及表达的影响、对 HCC 发生发展的影响,分析了 miRNA 作为 HCC 诊断、预后标记物及治疗靶标的可能性<sup>[7]</sup>。本文我们着重论述在此以后报道的相关发现。

## 1 HBV 所致持续性炎症状态可导致 miRNA 表达水平改变

近期研究表明,HBV 持续感染会影响部分 miRNA 转录过程中关键调节因子的表达。例如 DRCR8 作为 miRNA 合成过程中的重要功能蛋白,能够对 miRNA 进行加工,生成成熟具有一定功能的 miRNA。但 HBV 持续感染会上调转录因子 YY1,而 YY1 对 DGCR8 启动子区具有抑制作用,使其表达水平相应降低,miRNA 合成过程因此受到影响,相应 miRNA 的表达水平也发生了变化<sup>[8]</sup>。不仅如此,有些 miRNA 受慢性炎症的影响表达水平也会发生变化。例如慢性乙肝患者血清中 miR-210 的水平与炎症的严重程度相关,当血清丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆固醇等生化指标升高时,miR-210 也相应升高;这种升高过程可能与肝癌细胞的脱氢酶活性下降以及低氧环境下 HBV 的复制有关,当持续性炎症导致肝脏低氧环境形成时,就会引起 miR-210 表达水平的升高<sup>[9]</sup>。

## 2 miRNA 异常表达在慢性乙型肝炎、肝硬化、HCC 发生和发展中的作用

由于 miRNA 不直接参与蛋白编码过程,而是通过与 mRNA 的特定序列结合,调控其表达水平,在细胞增殖、分化、凋亡,个体发育乃至疾病发生和发展等过程中起重要作用,因此当 miRNA 表达水平发生变化时,miRNA 对相应生理功能的调节能力也会发生变化,打破机体的内环境稳态,影响某些生理或病理过程的进程。

2.1 慢性乙型肝炎 HBV 持续感染下,miRNA 表达发生了改变,而异常表达的 miRNA 可以影响 HBV 的复制及蛋白表达过程,在慢性乙型肝炎的发病过程中起到了十分重要的作用。比如 HBV 能够反式激活 *c-Myc* 的转录,高表达的 *c-Myc* 也通过此种方式反式激活 miR-17-92 簇 (miR-17-5p, miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, miR-92a-1),当 miR-17-92 簇过表达时,就会负反馈抑制 HBV 的复制过程,抑制了 HBV 的持续感染<sup>[10]</sup>。某些 miRNA 表达水平的改变也可以促进 HBV 病毒的持续感染。比如 miR-26b 可以与半胱氨酸、组氨酸富集域 1(CHORDC1)mRNA 的 3'非编码区结合抑制其表达,当 miR-26b 因 HBV 感染被抑制时,CHORDC1 蛋白表达得到上调。大量表达的 CHORDC1 通过增强 HBV 启动子区的活性,促进了 HBV 的复制与转录,有利于 HBV 的持续感染<sup>[11]</sup>。部分 miRNA 还同细胞因子及趋化因子驱动下的炎症反应通路相关,持续炎症会改变这些 miRNA 表达水平。比如 hsa-miR-1231 在持续性炎症作用下表达上调,由于它与 HBV 核心及 X 区域序列高度同源,所以其与 HBV 核心区序列的结合会影响 HBV 的复制及核心蛋白的表达<sup>[12]</sup>。由于 HBV 自然清除是一个动态网络调控的过程,所以任何环节的改变都会影响其进程,miRNA 作为其中的重要环节对慢性乙型肝炎进程具有不可忽视的影响。

2.2 肝硬化 慢性乙型肝炎发展到肝硬化的过程中,众多 miRNA 表达水平发生变化,它们对肝细胞、肝星形细胞等调节能力也发生了改变,影响了肝硬化进程。研究发现,转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 在肝硬化中起着重要作用,当肝星形细胞或肝细胞的 TGF- $\beta$  信号通路受到抑制时肝硬化进程被显著阻滞。在此过程中,miR-101 可以通过抑制 T $\beta$ R I (TGF- $\beta$  受体) 及其转录激活因子 KLF6 来减弱 TGF- $\beta$  的信号;不仅如此,miR-101 还可以逆转肝星形细胞的活性使之转变为静息状态,因此 miR-101 在 TGF- $\beta$  通路所致肝硬化中起着十分重要的抑制作用。然而,肝硬化组织中 miR-101 的表达水平是下调的,使得肝硬化组织中的 miR-101 不能有效抑制 TGF- $\beta$  信号通路,促进了肝硬化的发生、发展<sup>[13]</sup>。此外,细胞外基质的分泌情况也对肝硬化的进程具有影响。通过与跨膜脯氨酰羟化酶 mRNA 的 3'非

编码区特异性结合,miR-122 可以负向调控其表达,抑制细胞外基质蛋白的分泌,减缓肝硬化进展<sup>[14]</sup>。某些 miRNA 还可以作为预测肝硬化的分子标记物。比如,miR-29 在不同肝硬化分期患者血清中的表达水平不同,与肝硬化程度以及坏死性炎症程度成负相关,有望成为预测慢性乙肝患者疾病进展的分子标记物<sup>[15]</sup>。

## 2.3 HCC

2.3.1 HCC 细胞增殖 HCC 组织中某些 miRNA 表达水平的改变会引起部分细胞增殖相关基因及信号通路的变化,改变细胞增殖速率,影响 HCC 的发生与发展。比如 HCC 中下调表达的 miR-342-3p 可以通过 NF- $\kappa$ B 通路调节其下游靶基因 *IKK- $\gamma$* 、*TAB2* 及 *TAB3*,使之表达水平上调,促进 HCC 细胞的增殖<sup>[16]</sup>。miR-122 在哺乳动物肝脏中特定表达,并对肝脏多种生物功能起关键调节作用,其表达水平的降低与 HBV 感染所致 HCC 预后不良以及静脉血管侵袭有关。HBV 感染情况下,肝细胞核因子表达受到抑制,miR-122 的表达水平相应降低,作为 miR-122 下游靶基因的多肽 N-乙酰氨基半乳糖转移酶 (polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase, GALNT10) 表达随之上调。由于 GALNT10 能够增强表皮生长因子受体功能,所以 miR-122 下调能够增强表皮生长因子受体诱导的细胞增殖过程,促进 HCC 发生与发展<sup>[17]</sup>。HBx 蛋白可以通过白介素 6 通路激活 STAT3 转录因子,促进 miR-21 的表达。作为癌基因类 miRNA,miR-21 可以抑制包括 PTEN 在内的抑癌基因的表达,并且抑制细胞凋亡蛋白酶-3 介导的凋亡过程,最终促进 HCC 的发生与发展<sup>[18-19]</sup>。在 HBV 感染下,miR-181a 启动子区活性增强,表达上调,并通过与 3'非编码区域结合降低 E2F 转录因子 5 (E2F transcription factor 5, *E2F5*) 基因的表达水平。由于 *E2F5* 具备抑制细胞增殖的能力,所以 *E2F5* 表达下调促进了 HBV 相关 HCC 的发生与发展<sup>[20]</sup>。

编码 miRNA 基因的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 也对 HCC 有影响。我们前期研究发现,位于 pre-miR-218 假定启动子区的 rs11134527 和 pre-miR-34b/c 的 rs4938723 (T>C) 可能是 HCC 的危险因素;pre-miR-196a2 的 rs11614913 (T>C)、miRNA-122 的

rs3783553 SNP 位点则会影响 HBV 突变,进而影响 HCC 的发生与发展<sup>[21-23]</sup>。

2.3.2 HCC 细胞凋亡 细胞增殖与凋亡失衡是癌症发生和发展的主要原因,部分 miRNA 对凋亡相关蛋白的调节作用可以影响到 HCC 细胞的凋亡过程,进而影响 HCC 的发生与发展。比如高表达的 miR-29 能够引起抗凋亡蛋白 bcl-2 家族成员 *mcl-1* 的下调,并通过 *mcl-1* 参与的线粒体凋亡途径诱导细胞凋亡。由于 HCC 中 miR-29 处于低表达状态,*mcl-1* 参与的线粒体凋亡途径受到抑制,抑制了 HCC 细胞的凋亡<sup>[24]</sup>。HBV 感染能够引起与 miR-15a/16 互补的序列大量产生,其与 miR-15a/16 结合会降低内源性 miR-15a/16 的浓度,促使 miR-15a/16 下游基因 *Bcl-2* 的表达上调。由于 bcl-2 蛋白家族能够抑制细胞凋亡过程,所以 miR-15a/16 下调能够抑制 HCC 细胞凋亡<sup>[25]</sup>。除了可以调节凋亡蛋白的表达外,部分 miRNA 还可以通过某些信号通路对 HCC 凋亡过程起影响。肿瘤初始阶段,TGF- $\beta$  信号通路具有抑制细胞增殖并诱导细胞凋亡的作用。当 HBV 感染肝脏后,HBV mRNA 能通过下调 miR-15a 来实现对 SMAD 家族成员 7 (SMAD family member 7, *Smad7*) 的调控,引起 *Smad7* 表达上调。由于 *Smad7* 是 TGF- $\beta$  信号通路的关键抑制因子,所以 TGF- $\beta$  信号通路随着 *Smad7* 表达水平的升高被抑制,HCC 细胞凋亡过程也被抑制<sup>[26]</sup>。HBV 相关 HCC 组织中,miR-429 的表达通常是下调的,其下游靶基因 *Notch1* 的表达则相应上调。由于 *Notch1* 可以促进细胞增殖、抑制细胞凋亡过程,并且可以促进 HBV 表面抗原 HBsAg 及 e 抗原 (HBeAg) 的分泌,所以 miR-429 表达水平的降低对于 HBV 相关 HCC 的发生与发展起促进作用<sup>[27]</sup>。

2.3.3 HCC 转移 HCC 转移是影响肝癌患者生存的重要因素,研究如何降低肝癌的侵袭及转移能力有着十分重要的临床意义。在众多影响 HCC 转移的机制中,miRNA 对 HCC 转移的影响可以从转录后水平的层面进行解释。部分 miRNAs 通过负向调控某些可以促进 HCC 细胞转移的蛋白或信号通路来抑制 HCC 细胞转移,当这些 miRNAs 表达水平异常下调时,就会促进 HCC 的转移。星形胶质细胞上调基因 1 (astrocyte elevated gene-1, *AEG-1*) 在多种肿瘤组织中都有表达上调现象,并在肿瘤细

胞转移和侵袭方面起着十分重要的作用。HBV 相关 HCC 细胞中,miR-375 和 miR-136 在 HBx 的作用下表达下调,作为其下游靶基因的 AEG-1 表达随之升高,从而促进了 HCC 的转移<sup>[28]</sup>。与癌旁组织相比,HCC 组织中 miR-152 的表达显著下调,下游靶基因肿瘤坏死因子受体超家族成员 6b (tumor necrosis factor receptor superfamily member 6b, *TNFRSF6B*) 的表达随之上调。由于 *TNFRSF6B* 能够提高细胞运动能力、促进细胞增殖并抑制细胞凋亡,所以其表达水平的上调促进了 HCC 的发生与发展<sup>[29]</sup>。ras 相关 GTP 结合蛋白(ras-related GTP-binding protein,RAB) GTP 酶 5A(RAB5A)是 Rab 亚家族成员,它具有类似癌基因的作用,常常在多种细胞功能,如细胞增殖、分化、凋亡及血管生成中起

关键作用。HBV 感染时,miR-101-3p 启动子区活性下降致使其表达降低,与 3' 非编码区结合抑制 RAB5A (RAS 致癌基因家族成员) 表达的作用减弱,Rab5a 表达水平因此上调,促进了 HCC 细胞的转移及增殖能力<sup>[30]</sup>。此外,某些过表达 miRNA 也可以促进 HCC 的转移。有研究发现,自噬小体介导的选择性自噬过程可以降解 miR-224。而在 HBV 相关 HCC 中,这一自噬过程出现异常,使得 miR-224 不被降解,累积增多,其下游靶基因 SMAD 家族成员 4 (SMAD family member 4, *Smad4*) 表达相应降低,从而促进了细胞的转移以及肿瘤的形成<sup>[31]</sup>。表 1 总结了 2012 年以来报道的在 HBV 致癌进化发育过程中起重要作用的 miRNA 及其影响的主要信号通路。

表 1 miRNA 表达水平发生改变对肝癌发生发展的影响

Tab 1 The effect of miRNA expression changes on hepatocellular carcinoma (HCC) development

The expression changes of miRNA	The changes of downstream target genes of pathways	Effects at the cellular level	Effects on the disease process	Ref.
Down-regulation of miR-342-3p	Activation of NF-κB signaling pathway	Promoting of cell proliferation	Promoting HCC development	[16]
Down-regulation of miR-122	Up-regulation of <i>GALNT10</i>	Promotion of cell proliferation	Promoting HCC development	[17]
Up-regulation of miR-21	Down-regulation of <i>PTEN</i> and caspase-3	Inhibition of apoptosis	Promoting HCC development	[18-19]
Up-regulation of miR-181a	Down-regulation of <i>E2F5</i>	Inhibition of apoptosis	Promoting HCC development	[20]
Down-regulation of miR-29	Up-regulation of <i>Mcl-1</i>	Inhibition of apoptosis	Promoting HCC development	[24]
Down-regulation of miR-15a/16	Up-regulation of <i>Bcl-2</i>	Inhibition of apoptosis	Promoting HCC development	[25]
Down-regulation of miR-15a	Up-regulation of <i>Smad7</i> , inhibition of TGF-β signaling pathway	Inhibition of apoptosis	Promoting HCC development	[26]
Down-regulation of miR-429	Up-regulation of <i>Notch1</i>	Promotion of cell proliferation, inhibition of apoptosis, up-regulation of HBeAg and HBsAg	Promoting HCC development	[27]
Down-regulation of miR-375 and miR-136	Up-regulation of <i>AEG-1</i>	Promotion of cell metastasis	Promoting HCC metastasis	[28]
Down-regulation of miR-152	Up-regulation of <i>TNFRSF6B</i>	Up-regulation of cell motility	Promoting HCC metastasis	[29]
Down-regulation of miR-101-3p	Up-regulation of <i>RAB5A</i>	Promotion of cell metastasis and cell proliferation	Promoting HCC metastasis and HCC development	[30]
Up-regulation of miR-224	Down-regulation of <i>Smad4</i>	Promotion of cell metastasis	Promoting HCC metastasis	[31]

### 3 小 结

慢性乙型肝炎、肝硬化发展为 HCC 的过程是一

个漫长的进化发育过程。当 HBV 感染人体后会导 致机体免疫系统作出相应反应,如果此时机体免疫 能力较弱则不能有效清除 HBV,炎症反应进入持续

阶段。此时 HBV 及宿主细胞突变增多,并在炎症微环境下选择出了有利于 HCC 发生和发展的突变,同时许多有利于 HCC 发生和发展的表观遗传学变化也被诱发出来,比如 miRNA 表达水平的改变就可以通过对靶基因及相关通路的调控影响疾病进程。根据 miRNA 在 HCC 发生和发展中所起的作用,可将 miRNA 分为癌基因类 miRNA 和抑癌基因类 miRNA。正常情况下,两者存在平衡关系,而在 HBV 感染和(或)持续炎症作用下,这种平衡被打破,癌基因类 miRNA 上调、抑癌基因类 miRNA 下调,这种表观遗传学上的改变使得疾病进程向着有利于 HCC 进化的方向进行。抑癌基因类 miRNA 如 miR-342-3p、miR-29、miR-375 等表达水平的下调可以促进细胞增殖、凋亡及转移能力;癌基因类 miRNA 如 miR-181a、miR-224 的上调可以抑制细胞的凋亡、促进细胞的转移能力。但是目前研究存在以下问题:(1)现有的研究主要通过细胞系及动物模型来进行,由于其中的 miRNA 与人体微环境条件下 miRNA 表达水平存在差异,很难阐明 miRNA 在 HBV 致癌过程中的具体作用;(2)现有研究主要是探讨表达异常的 miRNA 对癌症进化发育过程所起的作用,缺乏对其异常表达机制的探讨,miRNA 表达水平变化和持续性炎症的因果关系尚不明确。因此,应开展大样本长期的队列研究以明确 miRNA 在 HCC 发生和发展中的作用,并通过对重要 miRNA 进行控制,以阻遏 HBV 促进 HCC 进化发育进程。

### [参考文献]

- [1] 曹广文. 以社区为基础的群体医学在恶性肿瘤预防和控制中的重要意义[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35: 1-7.  
Cao G W. Singificance of community-based population medicine in prevention and control of malignant disease [J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2014,35: 1-7.
- [2] Zhang Q, Yin J, Zhang Y, Deng Y, Ji X, Du Y, et al. HLA-DP polymorphisms affect the outcomes of chronic hepatitis B virus infections, possibly through interacting with viral mutations [J]. J Virol, 2013,87: 12176-12186.
- [3] Zhang Q, Ji X W, Hou X M, Lu F M, Du Y, Yin Y H, et al. Effect of functional nuclear factor-kappaB genetic polymorphisms on hepatitis B virus persistence and their interactions with viral mutations on the risk of hepatocellular carcinoma [J]. Ann Oncol, 2014, 25: 2413-2419.
- [4] Ji X, Zhang Q, Li B, Du Y, Yin J, Liu W, et al. Impacts of human leukocyte antigen DQ genetic polymorphisms and their interactions with hepatitis B virus mutations on the risks of viral persistence, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma [J]. Infect Genet Evol, 2014, 28: 201-209.
- [5] Zhang H W, Yin J H, Li Y T, Li C Z, Ren H, Gu C Y, et al. Risk factors for acute hepatitis B and its progression to chronic hepatitis in Shanghai, China [J]. Gut, 2008, 57: 1713-1720.
- [6] Cho J Y, Paik Y H, Sohn W, Cho H C, Gwak G Y, Choi M S, et al. Patients with chronic hepatitis B treated with oral antiviral therapy retain a higher risk for HCC compared with patients with inactive stage disease [J]. Gut, 2014, 63:1943-1950.
- [7] Zhang Q, Pu R, Du Y, Han Y, Su T, Wang H, et al. Non-coding RNAs in hepatitis B or C-associated hepatocellular carcinoma: potential diagnostic and prognostic markers and therapeutic targets [J]. Cancer Lett, 2012, 321:1-12.
- [8] Shan X, Ren M, Chen K, Huang A, Tang H. Regulation of the microRNA processor DGCR8 by hepatitis B virus proteins via the transcription factor YY1 [J]. Arch Virol, 2015, 16: 795-803.
- [9] Song G, Jia H, Xu H, Liu W, Zhu H, Li S, et al. Studying the association of microRNA-210 level with chronic hepatitis B progression [J]. J Viral Hepat, 2014, 21: 272-280.
- [10] Jung Y J, Kim J W, Park S J, Min B Y, Jang E S, Kim N Y, et al. c-Myc-mediated overexpression of miR-17-92 suppresses replication of hepatitis B virus in human hepatoma cells [J]. J Med Virol, 2013, 85: 969-978.
- [11] Zhao F, Xu G, Zhou Y, Wang L, Xie J, Ren S, et al. MicroRNA-26b inhibits hepatitis B virus transcription and replication by targeting the host factor CHORDC1 protein [J]. J Biol Chem, 2014, 289: 35029-35041.
- [12] Kohno T, Tsuge M, Murakami E, Hiraga N, Abe H, Miki D, et al. Human microRNA hsa-miR-1231 suppresses hepatitis B virus replication by targeting core mRNA [J]. J Viral Hepat, 2014, 21: e89-e97.

- [13] Tu X, Zhang H, Zhang J, Zhao S, Zheng X, Zhang Z, et al. MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGF $\beta$  signalling pathway [J]. *J Pathol*, 2014, 234: 46-59.
- [14] Li J, Ghazwani M, Zhang Y, Lu J, Li J, Fan J, et al. miR-122 regulates collagen production via targeting hepatic stellate cells and suppressing P4HA1 expression [J]. *J Hepatol*, 2013, 58: 522-528.
- [15] Huang C, Zheng J M, Cheng Q, Yu K K, Ling Q X, Chen M Q, et al. Serum microRNA-29 levels correlate with disease progression in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *J Dig Dis*, 2014, 15: 614-621.
- [16] Zhao L, Zhang Y. miR-342-3p affects hepatocellular carcinoma cell proliferation via regulating NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457: 370-377.
- [17] Wu Q, Liu H O, Liu Y D, Liu W S, Pan D, Zhang W J, et al. Decreased expression of hepatocyte nuclear factor 4 $\alpha$  (Hnf4 $\alpha$ )/microRNA-122 (miR-122) axis in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma enhances potential oncogenic GALNT10 protein activity [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290: 1170-1185.
- [18] Li C H, Xu F, Chow S, Feng L, Yin D, Ng T B, et al. Hepatitis B virus X protein promotes hepatocellular carcinoma transformation through interleukin-6 activation of microRNA-21 expression [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50: 2560-2569.
- [19] Zhang K, Chen J, Chen D, Huang J, Feng B, Han S, et al. Aurora-A promotes chemoresistance in hepatocellular carcinoma by targeting NF-kappaB/microRNA-21/PTEN signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2014, 5: 12916-12935.
- [20] Zou C, Li Y, Cao Y, Zhang J, Jiang J, Sheng Y, et al. Up-regulated microRNA-181a induces carcinogenesis in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by targeting E2F5 [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 97.
- [21] Han Y, Pu R, Han X, Zhao J, Li W, Yin J, et al. Association of a potential functional pre-miR-218 polymorphism and its interaction with hepatitis B virus mutations with hepatocellular carcinoma risk [J]. *Liver Int*, 2014, 34: 728-736.
- [22] Han Y, Pu R, Han X, Zhao J, Zhang Y, Zhang Q, et al. Associations of pri-miR-34b/c and pre-miR-196a2 polymorphisms and their multiplicative interactions with hepatitis B virus mutations with hepatocellular carcinoma risk [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e58564.
- [23] Du Y, Han X, Pu R, Xie J, Zhang Y, Cao G. Association of miRNA-122-binding site polymorphism at the interleukin-1  $\alpha$  gene and its interaction with hepatitis B virus mutations with hepatocellular carcinoma risk [J]. *Front Med*, 2014, 8: 217-226.
- [24] Xiong Y, Fang J H, Yun J P, Yang J, Zhang Y, Jia W H, et al. Effects of microRNA-29 on apoptosis, tumorigenicity, and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2010, 51: 836-845.
- [25] Liu N, Zhang J, Jiao T, Li Z, Peng J, Cui Z, et al. Hepatitis B virus inhibits apoptosis of hepatoma cells by sponging the MicroRNA 15a/16 cluster [J]. *J Virol*, 2013, 87: 13370-13378.
- [26] Liu N, Jiao T, Huang Y, Liu W, Li Z, Ye X. HBV regulates apoptosis and tumorigenesis through miR15a-Smad7-TGF- $\beta$  pathway [J]. *J Virol*, 2015, 89: 2739-2749.
- [27] Gao H, Liu C. miR-429 represses cell proliferation and induces apoptosis in HBV-related HCC [J]. *Biomed Pharmacother*, 2014, 68: 943-949.
- [28] Zhao J, Wang W, Huang Y, Wu J, Chen M, Cui P, et al. HBx elevates oncoprotein AEG-1 expression to promote cell migration by downregulating miR-375 and miR-136 in malignant hepatocytes [J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33: 715-722.
- [29] Dang Y W, Zeng J, He R Q, Rong M H, Luo D Z, Chen G. Effects of miR-152 on cell growth inhibition, motility suppression and apoptosis induction in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15: 4969-4976.
- [30] Sheng Y, Li J, Zou C, Wang S, Cao Y, Zhang J, et al. Downregulation of miR-101-3p by hepatitis B virus promotes proliferation and migration of hepatocellular carcinoma cells by targeting Rab5a [J]. *Arch Virol*, 2014, 159: 2397-2410.
- [31] Lan S H, Wu S Y, Zucchini R, Lin X Z, Su I J, Tsai T F, et al. Autophagy-preferential degradation of MIR224 participates in hepatocellular carcinoma tumorigenesis [J]. *Autophagy*, 2014, 10: 1687-1689.