

本文引文格式:周健坤,汪五三,王波,等.长链非编码 RNA 对肝癌调控和治疗耐药机制的影响及耐药后对策的研究进展[J].右江民族医学院学报,2026,48(4):667-672.

【医学综述】

长链非编码 RNA 对肝癌调控和治疗耐药机制的影响及耐药后对策的研究进展

周健坤¹,汪五三²,王波¹,张峥嵘³

(1. 铜陵职业技术学院护理系,安徽 铜陵 244000;

2. 皖南医学院药学院,安徽 芜湖 241000;

3. 皖南医学院弋矶山医院胃肠外科,安徽 芜湖 241000)

摘要: 肝癌作为全球范围内发病率和致死率均居高不下的恶性肿瘤,其早期诊断的困难、治疗手段的局限以及普遍存在的耐药性严重制约了患者的预后。近年来,随着高通量测序技术的飞速发展,长链非编码 RNA(Long non-coding RNA, LncRNA)被发现广泛参与了包括肝癌的发生发展及其对治疗的反应过程。本综述旨在系统性地分析 LncRNA 对肝癌细胞生物学功能的调控机制,深入剖析其在肝癌治疗中诱导耐药性的分子机制,并探讨针对 LncRNA 导致治疗耐药的干预策略,以期为准治疗靶点提供理论依据和新思路。

关键词: 长链非编码 RNA; 肝肿瘤; 耐药机制; 耐药对策; 靶向治疗

中图分类号: R735.7

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2026)04-0667-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.04.026

肝癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一,根据 2021 年全球癌症统计数据,原发性肝癌在所有恶性肿瘤中发病率排名第六,病死率位列第三^[1]。由于肝癌早期症状不明显,大多数患者在确诊时已处于中晚期,无法进行根治性手术切除。因此,化疗、靶向治疗和免疫治疗成为中晚期肝癌的主要治疗手段之一。然而,长期用药导致的耐药问题仍是亟待解决的关键难题。LncRNA 是一类长度超过 200 个核苷酸且不具备蛋白质编码功能的 RNA 分子,其通过调控基因表达,参与表观遗传和转录的调控^[2]。LncRNA 通过调控上皮-间质转化、细胞凋亡和自噬以及药物转运体的表达,影响肿瘤的治疗耐药性。

1 LncRNA 对肝癌细胞多重生物学功能的调控机制

1.1 LncRNA 调控的相关信号通路

1.1.1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路 此信号通路是调控血管生成、细胞周期进程与增殖的关键通路,并深度参与细胞凋亡和代谢过程。肝癌的发生发展依赖于受体酪氨酸激酶失调激活导致的 PI3K/AKT/mTOR 通路活化^[3]。PI3K 可以通过活化 AKT 使其

进入细胞核,调节多种下游靶蛋白的表达。肿瘤抑制基因 *PTEN* 功能失活可致使 PI3K/AKT/mTOR 通路过度活化,在肝癌的患者中,PTEN 表达的降低导致该通路呈现持续性激活,最终加剧肿瘤恶性程度、加速疾病进展,并显著缩短患者总生存期。*PTTG3P* 基因的高表达可以增强 PI3K 和 AKT 的磷酸化水平,激活下游 mTOR 信号,促进细胞增殖和存活,导致肝癌细胞对化疗药物的耐药性增强。

1.1.2 Wnt/ β -catenin 信号通路 在肝癌中,Wnt 蛋白的异常表达可以导致 Wnt/ β -catenin 通路的异常激活。核内 β -catenin 上调多种血管生成因子,驱动肝癌血管生成与转移。 β -catenin 还可以与 TCF/LEF 转录因子结合,激活下游 *c-Myc*、*Cyclin D1* 等靶基因的表达,*c-Myc* 基因的表达可以促进细胞的增殖和存活,*Cyclin D1* 基因的表达可以调节细胞周期进程,从而促进肝癌细胞的增殖^[4]。

1.1.3 NF- κ B 信号通路 NF- κ B 信号通路由 NF- κ B 转录因子、I κ B 抑制蛋白及 IKK 激酶复合体等组成。当细胞受到炎症损伤或免疫反应等刺激时,IKK 激酶

基金项目:安徽省高等学校科学研究重点项目(2024AH051863);安徽省高等学校科学研究项目(2024AH051859);皖南医学院科研重点项目(WK2023ZZD19)

第一作者:周健坤,硕士,讲师,研究方向:内科学,E-mail:zhoujiankun1992@163.com

通讯作者:汪五三,博士,教授,研究方向:定量药理学与时间药理学,E-mail:wangws1972@163.com

复合体被激活,导致 I κ B 蛋白磷酸化和泛素化降解,从而释放 NF- κ B 二聚体进入细胞核,激活下游靶基因表达^[5]。在肝癌中,LncRNA LINC01134 通过激活 AKT1S1,进一步激活 NF- κ B 信号通路。

1.1.4 丝裂原活化蛋白激酶级联通路 此级联通路是调控细胞增殖、分化、存活与凋亡的核心信号网络。69%~91%的肝癌样本存在丝裂原活化蛋白激酶过度表达或磷酸化激活。MEK1 的持续高表达可促进细胞生存、成纤维细胞与上皮细胞转化,并驱动迁移。MEK 抑制剂能够逆转异常上皮形态,抑制侵袭相关蛋白酶表达,证实该通路在转移中的重要性。LncRNA Igf2 表达升高可激活丝裂原活化蛋白激酶信号促进细胞增殖与迁移,而抑制 Igf2 则通过阻断丝裂原活化蛋白激酶诱导凋亡^[6]。

1.2 LncRNA 与上皮-间质转化 LncRNA 能够通过招募表观遗传修饰因子来调控上皮-间质转化相关基因的表达。LncRNA 通过与转录因子或启动子相互作用,调控上皮-间质转化相关基因的转录。LncRNA 还可以作为 miRNA 的“海绵”,通过竞争性结合 miRNA,调节 mRNA 的稳定性和翻译效率,通过解除 miRNA 对靶 mRNA 的抑制作用,导致上皮-间质转化相关基因的表达上调^[7]。上皮-间质转化过程中赋予肿瘤细胞间质细胞的特性,细胞的增殖速度减慢,使得化疗药物难以有效作用于细胞周期中的肿瘤细胞,增强其对化疗药物和靶向治疗的抵抗能力。同时,上皮-间质过程会使细胞的代谢改变和细胞表面标志物变化,赋予肿瘤细胞更强的生存能力和适应性,影响药物的摄取和作用效果,导致耐药性。

1.3 LncRNA 对 DNA 损伤修复的调控 DNA 损伤修复是细胞维持基因组的稳定和完整的复杂生物学过程。LncRNA LINC00261、LncRNA SPARCLE 和 LncRNA Aerrie 可通过调控 DNA 的损伤修复过程,使肝癌细胞能够耐受放疗或化疗药物诱导的 DNA 损伤,使肝癌细胞对放化疗产生耐药性。PARP-1 在 DNA 单链断裂修复中起关键作用,其过度活化会导致细胞能量耗竭和细胞死亡,LncRNA SPARCLE 通过调控 PARP-1 的降解,调节细胞对 DNA 损伤的响应^[8]。

1.4 LncRNA 对药物代谢与转运的调控 在人体中,ABC 转运蛋白由 2 个跨膜结构域和 2 个核苷酸结合折叠域组成,跨膜结构域负责识别和结合底物;核苷酸结合折叠域负责结合和水解 ATP,为底物的跨膜运输提供能量。在癌症治疗中,LncRNA 可以作为分子海绵,吸附并抑制特定的 miRNA,导致 ABC 转运蛋白表达增加,过表达的 ABC 转运蛋白可以将化疗药物从癌细胞内主动运输到细胞外,降低细胞内药物浓度,从而

减少药物的细胞毒性^[9]。LncRNA HOTAIR 可以通过吸附 miR-195-5p,抑制其对 ABC 转运蛋白 G2 的降解作用,增加 ABC 转运蛋白 G2 的表达,导致耐药性;LncRNA HOTAIR 还可以通过调控药物代谢酶 CYP450 的表达,影响药物代谢和 ABC 转运蛋白的活性,导致肝癌细胞对顺铂耐药^[10]。

2 LncRNA 导致肝癌治疗耐药的机制

2.1 化疗耐药机制

2.1.1 竞争内源 RNA LncRNA 可以通过竞争内源 RNA 影响化疗药物的敏感性。在 5-氟尿嘧啶(5-FU)耐药的肝癌细胞系 HepG2/5-FU 和 SMMC-7721/5-FU 中,KRAL 和 Keap1 的表达显著降低,而 Nrf2 表达升高。过表达 KRAL 能够增加 Keap1 的表达,并通过抑制 Nrf2 依赖性抗氧化通路,逆转耐药细胞对 5-氟尿嘧啶的抵抗^[11]。这一发现提示,KRAL/miR-141/Keap1 轴可能成为克服肝癌 5-氟尿嘧啶耐药的潜在治疗策略。

2.1.2 H19 的化疗增敏作用 LncRNA H19 在阿霉素或索拉非尼耐药的肝癌细胞系中表达明显降低。LncRNA H19/miR-193a-3p 轴中 H19 的过表达,能够抑制肿瘤细胞的存活和增殖,并增强其对阿霉素和索拉非尼的敏感性,提示 H19 具有化疗增敏作用^[12]。H19 基因启动子的甲基化差异在耐药细胞系中也得到了证实,这表明表观遗传修饰可能参与 H19 介导的耐药机制。

2.1.3 调控细胞内药物清除 LncRNA 可通过影响药物代谢过程中的细胞色素 P450 酶系的活性来调节细胞内药物清除过程,参与肝癌化疗耐药的形成。通过对小鼠肝脏的研究发现,LncRNA Gm12839 位于细胞色素 P450 酶 4B1 基因下游约 40 kb 区域,两者基因的表达呈负相关^[13]。这提示 LncRNA Gm12839 可通过抑制细胞色素 P450 酶 4B1 基因的转录,降低 P450 酶的表达水平,从而减弱机体对药物的代谢清除作用,部分逆转肝癌细胞对化疗药物的耐药性。

2.1.4 调控多药耐药相关蛋白的表达 P-糖蛋白作为 ABC 转运蛋白的一种,在肝癌细胞中呈现高表达状态。此蛋白可通过外排细胞内药物,降低细胞内的药物蓄积,诱导耐药性的产生。在两种肝癌细胞模型 SMMC-7721/ADM 与 HepG2/ADM 中,LncRNA TUG1 的表达水平无论降低还是升高,均可影响 P-糖蛋白的表达,并进一步调节肝癌细胞对阿霉素的耐药程度^[14]。进一步机制分析显示,LncRNA HOTAIR 通过上调多药耐药蛋白 1 促进对顺铂的耐药,而 LncRNA NR2F1-AS1 则通过吸附 miR-363 上调多药耐药相关蛋白 1,导致对奥沙利铂的耐药^[15]。

2.2 靶向治疗耐药机制

2.2.1 铁依赖性调节细胞死亡机制 SHI Z H 等^[16]

发现,LncRNA DUXAP8 通过作用于氨基酸逆向转运系统 Xc-的亚基 SLC7A11,降低肝癌细胞对索拉非尼诱导的铁死亡的敏感性。RNA 亲和纯化实验和免疫荧光实验证实 DUXAP8 通过结合 SLC7A11,减少去棕榈酰化 SLC7A11 的膜转运并促进其向溶酶体的分解,这一研究为克服索拉非尼耐药提供了潜在靶点。沉默 LncRNA HCG18 能够抑制细胞增殖,促进凋亡,HCG18 通过吸附 miR-450b-5p 来调控谷胱甘肽过氧化物酶 4,进而促进谷胱甘肽过氧化物酶 4 抑制的铁死亡^[17]。索拉非尼通过对 LncRNA PVT1 在转录水平对多形性腺瘤基因 1 的调控,间接导致多形性腺瘤基因 1 蛋白的表达增加,这些研究共同强调了 LncRNA-miRNA-GPX4/ SLC7A11 轴在索拉非尼耐药中通过调控铁死亡的关键作用。

2.2.2 自噬途径 LI X Y 等^[18]

发现,LncRNA NEAT1 的上调抑制了索拉非尼的疗效并促进了自噬。NEAT1 可以通过调节 miRNA-204/ATG3 通路促进肝癌自噬,因此,NEAT1/ miRNA-204/ ATG3 信号通路在肝癌进展中发挥作用,并影响索拉非尼耐药。索拉非尼诱导 miRNA-21 核转位,进而促进 LncRNA SNHG1 的表达,导致 SLC3A2 上调并激活 AKT 通路促进索拉非尼耐药^[19]。SNHG1 的敲低能够通过抑制 AKT 通路的激活,增强索拉非尼诱导耐药肝癌细胞凋亡和自噬的诱导作用。在索拉非尼耐药的肝癌细胞中,芦丁能够通过调节 BANCER/miRNA-590-5P/ OLR1 轴使自噬体数量显著减少,BANCER 表达降低,从而减弱索拉非尼诱导的肝癌细胞化疗耐药和自噬^[20]。

2.2.3 内质网应激机制 LIN J C 等^[21]

发现,索拉非尼耐药的肝癌细胞中 LncRNA ZFAS1 的表达增多。生物信息学分析预测索拉非尼倾向于诱导耐药细胞中与 ER 应激和 UPR 相关的通路。体外实验证据表明,索拉非尼诱导 PERK/ATF4 依赖性的 ZFAS1 表达,并且 PERK/ATF4 抑制剂能够克服索拉非尼耐药。因此,PERK/ATF4/ZFAS1 信号轴可能成为索拉非尼治疗肝癌的潜在治疗和预后生物标志物。

2.2.4 外泌体介导的 RNA 转移机制

环状 RNA circUPF2 在索拉非尼耐药的肝癌细胞外泌体中显著富集^[22]。circUPF2 作为支架,增强了 circUPF2-IGF2BP2-SLC7A11 三元复合物的形成,稳定了 SLC7A11 mRNA,表明外泌体介导的 LncRNA/circRNA 转移能够将耐药性从耐药细胞传递给敏感细胞,为克服耐药提供了新的靶点。

2.2.5 LncRNA 对蛋白编码基因的调控机制

DUSP4 是一个蛋白编码基因,其表达和功能受竞争性

内源 RNA 或 LncRNA 与转录因子的相互作用调控。对全基因组 CRISPR/Cas9 文库筛选发现,DUSP4 缺陷诱导肝癌细胞对乐伐替尼产生耐药性^[23]。DUSP4 在乐伐替尼耐药的肝癌细胞中 mRNA 和蛋白水平显著降低,DUSP4 敲除增强了肝癌细胞在乐伐替尼治疗下的存活、增殖和迁移。

2.2.6 肿瘤干性

肿瘤的干性状态对肿瘤细胞的持续增殖具有显著的影响,肿瘤干性可加剧肿瘤的耐药性。研究表明^[24],LncRNA ARSR 在化疗抵抗性肝癌中表达升高,并通过激活 STAT 信号通路增强肿瘤干细胞特性,降低肿瘤对索拉非尼的药物敏感性。另一项研究显示,LncRNA DANCR 通过结合并稳定 PSMD10,激活 IL-6/STAT3 信号通路,增强肿瘤干性,进而促进索拉非尼耐药^[25]。

2.3 免疫治疗耐药机制

2.3.1 T 细胞耗竭

LncRNA Tim3 通过直接作用于免疫检查点分子 Tim-3 并诱导 Bat3 的核转位,从而加剧 CD8⁺ T 细胞耗竭,抑制下游 Lck/NFAT1/AP-1 信号通路,增强对 MDM2 和 Bcl-2 抗凋亡基因的转录激活,导致抗肿瘤免疫受损,影响免疫治疗的效果。m6A 修饰介导的 LncRNA TUG1 在肝癌细胞中上调,并调节 CD8⁺ T 细胞的抗肿瘤反应和巨噬细胞的吞噬作用^[26]。敲低 TUG1 能够抑制肿瘤生长和转移,增加肿瘤中 CD8⁺ T 细胞和 M1 样巨噬细胞的浸润。TUG1 作为 miRNA-141 和 miRNA-340 的海绵,与 Y 盒结合蛋白 1 相互作用,促进 PD-L1 和 CD47 的转录上调,最终调节肿瘤免疫逃逸。

2.3.2 PD-1/PD-L1 轴调控

PD-1/PD-L1 轴是免疫检查点抑制剂的主要靶点。外泌体来源的 circCCAR1 在调控免疫逃逸方面与 LncRNA 具有相似的机制,可以通过稳定 PD-1 蛋白并增强 PD-L1 转录来促进 CD8⁺ T 细胞功能障碍和抗 PD-1 耐药。circCCAR1 还可以通过 hnRNA2B1 依赖性方式从肝癌细胞分泌,并被 CD8⁺ T 细胞摄取,导致 CD8⁺ T 细胞功能障碍^[27]。这表明非编码 RNA 可以通过复杂的网络调控免疫检查点分子的表达和功能,从而影响免疫治疗的疗效。

2.3.3 免疫细胞浸润

LncRNA 可以影响肿瘤微环境中多种免疫细胞的募集、分化和功能。通过空间转录组学分析发现,对新辅助卡博替尼和纳武利尤单抗有病理反应的肝癌肿瘤微环境富含免疫细胞和促炎症癌相关成纤维细胞,并伴有细胞外基质重塑。而复发患者的肿瘤区域则表现出免疫贫乏的肿瘤微环境,并伴有肝癌相关成纤维细胞相互作用和癌症干细胞标志物的表达,这可能介导了早期肿瘤免疫逃逸和复发^[28]。

2.3.4 表观遗传修饰 表观遗传修饰包括染色质结构重塑、DNA 甲基化、组蛋白翻译后修饰以及非编码 RNA 水平的改变,表观遗传修饰现认为对重塑肿瘤微环境以避免免疫清除、影响肝癌免疫治疗疗效具有重要贡献^[29]。LncRNA 作为重要的表观遗传调节因子,可以直接或间接参与这些修饰,通过影响免疫检查点分子的表达和肿瘤微环境的免疫抑制状态,对肝癌的免疫治疗效果产生影响。

3 LncRNA 导致肝癌治疗耐药后的应对策略

3.1 克服化疗耐药的策略 LncRNA 的调控作为潜在的化疗耐药干预点,可以通过逆转 LncRNA 表达以恢复药物敏感性。LncRNA KRAL 在 5-氟尿嘧啶耐药的肝癌细胞中低表达,而过表达 KRAL 能够通过 miR-141/Keap1 轴逆转耐药^[11]。因此,通过腺病毒载体递送等基因治疗手段将 KRAL 导入耐药细胞,或开发小分子药物上调 KRAL 表达,可能恢复肝癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性。LncRNA H19 过表达能增强肝癌细胞对索拉非尼或阿霉素的敏感性^[12]。因此,如果模仿 H19 的作用,通过基因编辑技术恢复 H19 的正常表达,或开发能够激活 H19 表达的药物,有望克服肝癌的化疗耐药。芦丁能够通过调节 BANCER/miRNA-590-5P/OLR1 轴来减弱索拉非尼诱导的化疗耐药和自噬^[20],这提示通过联合天然产物或小分子化合物与化疗药物的治疗策略,可能提高化疗效果。由于 LncRNA 通过竞争性内源 RNA 机制广泛参与耐药性,靶向该轴中的任何一个组分都可能产生治疗效果。通过设计 miRNA 模拟物来恢复被 LncRNA“海绵化”的抑癌 miRNA 的表达,或通过抑制致癌 miRNA 的活性,都可以间接调控下游靶基因的表达,从而影响药物敏感性。YANG Y Y 等^[30]构建了一种级联靶向和线粒体功能障碍的纳米药,能够克服肝癌的药物耐药性。该纳米药物通过半乳糖配体和高密度二硫键封装线粒体靶向四价铂前药,实现了对肿瘤和线粒体的顺序靶向,提高了铂的局部浓度。此外,该纳米药物通过消耗谷胱甘肽显著抑制铂解毒过程,并将铂转运至缺乏 DNA 修复机制的线粒体,降低了铂失活的可能性,为解决难治性肿瘤的化疗耐药性提供了有前景的多功能纳米药物。

3.2 克服靶向治疗耐药的策略 LncRNA DUXAP8 通过抑制铁死亡促进索拉非尼耐药^[16],因此,通过 siRNA 技术抑制 DUXAP8 的表达,可能有效克服耐药性并提高晚期肝癌患者的治疗效果。通过抑制 LncRNA SNHG1 来克服肝癌索拉非尼耐药是具有潜在研究价值的方向。研究发现沉默 HCG18 通过吸附 miR-450b-5p 来促进谷胱甘肽过氧化物酶 4 抑制的铁死亡,从而逆转索拉非尼耐药^[17]。因此,开发能够沉

默 HCG18 的药物或基因疗法,或直接诱导铁死亡的药物,可能提高治疗效果。PERK/ATF 抑制剂能够克服索拉非尼耐药,因为索拉非尼诱导 PERK/ATF4 依赖性 ZFAS1 表达^[21]。这提示开发针对 PERK/ATF4 通路的抑制剂,可与索拉非尼联合使用,以克服由 ER 应激介导的耐药。外泌体 circUPF2 通过促进 SLC7A11 表达增强索拉非尼耐药^[22],因此阻断靶向外泌体 circUPF2 介导的耐药传播,通过抑制其分泌或阻断其被受体细胞摄取,以阻止耐药性的传播,可能成为肝癌治疗的创新方法。QIN Y Q 等^[31]指出,为了提高乐伐替尼的治疗效果,抑制获得性耐药,联合疗法和纳米递送载体等多靶点联合治疗可能是可行的途径,将 siRNA 封装在脂质纳米粒或聚合物纳米粒中,可以保护其免受核酸酶降解,并实现肿瘤部位的富集,从而提高治疗效果并减少脱靶效应。由于 DUSP4 缺陷可以通过激活 MAPK/ERK 信号通路介导乐伐替尼耐药,因此,HUANG S Z 等^[23]提出乐伐替尼与丝裂原活化蛋白激酶抑制剂 Selumetinib 的联合治疗可能是一种克服乐伐替尼耐药的策略。虽然 DUSP4 本身不是 LncRNA,但 LncRNA 可能通过调控 DUSP4 的表达或 MAPK/ERK 通路的其他组分来影响耐药性,因此,将 LncRNA 干预与丝裂原活化蛋白激酶抑制剂相结合的治疗方法也是后期探索克服乐伐替尼耐药的方向。XU S J 等^[32]开发了一种半乳糖修饰的脂质多聚体用于递送索拉非尼和 USP22 shRNA。索拉非尼诱导的活性氧级联反应触发 shUSP22 的快速释放,从而显著抑制 USP22 的表达。USP22 的下调抑制了多药耐药相关蛋白 1,导致细胞内索拉非尼积累,并阻碍肝癌细胞的糖酵解,最终有效抑制肝癌细胞的活力、增殖和集落形成。这种策略在索拉非尼不敏感患者来源异种移植模型中也显示出强大的抗肿瘤效果。

3.3 克服免疫治疗耐药的策略 LncRNA Tim3 可以加剧 CD8⁺T 细胞耗竭^[33],如果通过基因沉默或开发能够抑制 LncRNA Tim3 功能的分子,可能逆转 T 细胞耗竭,提高免疫检查点抑制剂的疗效。外泌体 circCCAR1 通过稳定 PD-1 蛋白导致 CD8⁺T 细胞功能障碍,促进抗 PD1 耐药^[27]。因此,开发能够抑制这些外泌体非编码 RNA 分泌或阻断其对免疫细胞作用的药物,可能有效克服免疫治疗耐药。XI Q 等^[26]发现沉默 LncRNA TUG1 能够增加 CD8⁺T 细胞和 M1 样巨噬细胞的浸润,并通过 PD-L1 和 CD47 调节免疫逃逸。因此,将 TUG1-siRNA 疗法与 PD-L1 抗体联合使用,能够有效抑制肿瘤生长,增强肝癌免疫治疗效果。LncRNA 靶向干预重塑肿瘤微环境将是未来研究解决肝癌免疫治疗耐药的重要方向。LncRNA 作为重要的表观遗传调节因子,可以探索将 LncRNA 靶向治

疗与表观遗传药物如 DNA 甲基化抑制剂等联合,以协同增强免疫治疗效果。目前通过构建的胆固醇代谢相关 LncRNA 特征和铁死亡相关 LncRNA 特征能够预测肝癌患者的预后和对免疫治疗的反应^[34]。三药方案的临床试验可能是晚期肝癌治疗的未来方向,包括免疫治疗、酪氨酸激酶抑制剂和血管内皮生长因子抑制剂的组合。HUANG A 等^[35]也强调了抗血管生成剂与免疫检查点抑制剂、双重免疫检查点抑制剂以及 LncRNA 靶向策略与手术或其他局部治疗相结合的联合疗法。一种多功能生物模拟纳米载体(siRNA-CaP@PD1-NVs)用于肝癌的双靶向免疫基因治疗。该纳米载体不仅可以通过阻断 PD1/PD-L1 轴增强免疫细胞的细胞毒活性,还可以通过 Pbrm1/PD-L1 基因沉默降低肿瘤免疫逃逸,显著改善肿瘤免疫抑制微环境。这增强了 CD8⁺ T 细胞的浸润和活性,并形成了长期免疫记忆,有效抑制肿瘤生长甚至消除肿瘤,并预防肿瘤复发和转移^[36]。

4 结论

长链非编码 RNA(LncRNA)通过作为竞争性内源 RNA、调控基因表达、影响表观遗传修饰、介导细胞死亡及重塑肿瘤微环境等多种机制,在肝癌耐药中发挥核心作用。目前多个 LncRNA 被认为是肝癌的潜在生物标志物或治疗靶点,但其临床应用仍面临机制复杂性、表达特异性以及缺乏大规模临床验证等困境。此外,LncRNA 与肿瘤微环境、癌症干细胞等要素之间的相互作用尚需深入解析。

未来应聚焦于发展基于基因编辑、小分子药物等的 LncRNA 靶向技术,从而推动 LncRNA 干预化疗、靶向及免疫治疗,改善肝癌患者的治疗耐药情况。利用液体活检实现 LncRNA 动态监测以指导精准医疗;并探索 LncRNA 在肿瘤微环境调控中的作用机制,为逆转肝癌耐药提供新途径。

参考文献:

- [1] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022 [J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53.
- [2] VOLLMER A, CARPENTER S. Introduction and overview[J]. Adv Exp Med Biol, 2022, 1363: 3-8.
- [3] SUN E J, WANKELL M, PALAMUTHUSINGAM P, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1639.
- [4] LIU J Q, XIAO Q, XIAO J N, et al. Wnt/ β -catenin signaling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7: 3.
- [5] CAO M B, REN Y P, LI Y X, et al. Lnc-ZEB2-19 inhibits the progression and lenvatinib resistance of hepatocellular carcinoma by attenuating the NF- κ B signaling pathway through the TRA2A/RSPH14 axis [J]. Int J Biol Sci, 2023, 19(12): 3678-3693.
- [6] TASHARROFI B, GHAFOURI-FARD S. Long non-coding RNAs as regulators of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in cancer[J]. Klin Onkol, 2018, 31(2): 95-102.
- [7] CHENG J T, WANG L Z, WANG H, et al. Insights into biological role of LncRNAs in epithelial-mesenchymal transition[J]. Cells, 2019, 8(10): 1178.
- [8] MEZA-SOSA K F, MIAO R, NAVARRO F, et al. Sparcle, a p53-induced LncRNA, controls apoptosis after genotoxic stress by promoting PARP-1 cleavage[J]. Mol Cell, 2022, 82(4): 785-802. e10.
- [9] POTE M S, GACCHE R N. ATP-binding cassette efflux transporters and MDR in cancer[J]. Drug Discov Today, 2023, 28(5): 103537.
- [10] LUO Y M, LU X T, MA W R, et al. Dampening HO-TAIR sensitizes the gastric cancer cells to oxaliplatin through miR-195-5p and ABCG2 pathway[J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(22): 3591-3600.
- [11] WU L L, PAN C W, WEI X, et al. lncRNA KRAL reverses 5-fluorouracil resistance in hepatocellular carcinoma cells by acting as a CeRNA against miR-141 [J]. Cell Commun Signal, 2018, 16(1): 47.
- [12] SCHULTHEISS C S, LAGGAI S, CZEPUKOJC B, et al. The long non-coding RNA H19 suppresses carcinogenesis and chemoresistance in hepatocellular carcinoma [J]. Cell Stress, 2017, 1(1): 37-54.
- [13] 唐贵菊, 田源, 王继婷, 等. 长链非编码 RNA 在肝癌化疗耐药中的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(5): 547-553.
- [14] YANG L T, DU Y A, WU Y L, et al. Long non-coding RNA TUG1 regulates the development of multi drug resistance in hepatocellular carcinoma via Pgp and MDR1 [J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(11): 21388-21396.
- [15] HUANG H, CHEN J, DING C M, et al. LncRNA NR2F1-AS1 regulates hepatocellular carcinoma oxaliplatin resistance by targeting ABCG1 via miR-363[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(6): 3238-3245.
- [16] SHI Z H, LI Z M, JIN B, et al. Loss of LncRNA DUX-AP8 synergistically enhanced sorafenib induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma via SLC7A11 de-palmitoylation[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(6): e1300.
- [17] LI X M, LI Y H, LIAN P L, et al. Silencing lncRNA HCG18 regulates GPX4-inhibited ferroptosis by adsorbing miR-450b-5p to avert sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma [J]. Hum Exp Toxicol, 2023, 42: 9603271221142818.
- [18] LI X Y, ZHOU Y, YANG L, et al. LncRNA NEAT1 promotes autophagy via regulating miR-204/ATG3 and

enhanced cell resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Physiol,2020,235(4):3402-3413.

[19] LI W,DONG X S,HE C J,et al. LncRNA SNHG1 contributes to sorafenib resistance by activating the Akt pathway and is positively regulated by miR-21 in hepatocellular carcinoma cells[J]. J Exp Clin Cancer Res,2019,38(1):183.

[20] ZHOU M,ZHANG G,HU J,et al. Rutin attenuates Sorafenib-induced Chemoresistance and Autophagy in Hepatocellular Carcinoma by regulating BANCER/miRNA-590-5P/OLR1 Axis[J]. Int J Biol Sci, 2021, 17 (13) : 3595-3607.

[21] LIN J C,YANG P M,LIU T P. PERK/ATF4-dependent ZFAS1 upregulation is associated with sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma cells[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(11):5848.

[22] DONG F L,XU Z Z,WANG Y Q,et al. Exosome-derived circUPF2 enhances resistance to targeted therapy by redeploying ferroptosis sensitivity in hepatocellular carcinoma[J]. J Nanobiotechnol,2024,22(1):298.

[23] HUANG S Z,MA Z Y,ZHOU Q,et al. Genome-wide CRISPR/Cas9 library screening identified that DUSP4 deficiency induces lenvatinib resistance in hepatocellular carcinoma[J]. Int J Biol Sci,2022,18(11):4357-4371.

[24] YANG C,CAI W C,DONG Z T,et al. lncARSR promotes liver cancer stem cells expansion *via* STAT3 pathway[J]. Gene,2019,687:73-81.

[25] LIU Y,CHEN L M,YUAN H B,et al. LncRNA DANCR promotes sorafenib resistance via activation of IL-6/STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma cells[J]. Onco Targets Ther,2020,13:1145-1157.

[26] XI Q,YANG G Z,HE X,et al. M(6)A-mediated upregulation of lncRNA TUG1 in liver cancer cells regulates the antitumor response of CD8⁺ T cells and phagocytosis of macrophages[J]. Adv Sci,2024,11(34):2400695.

[27] HU Z Q,CHEN G,ZHAO Y P,et al. Exosome-derived circCCAR1 promotes CD8⁺ T-cell dysfunction and anti-PD1 resistance in hepatocellular carcinoma [J]. Mol Cancer,2023,22(1):55.

[28] ZHANG S M,YUAN L,DANILOVA L,et al. Spatial transcriptomics analysis of neoadjuvant cabozantinib and nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma identifies independent mechanisms of resistance and recurrence[J]. bioRxiv, 2023. DOI: 10. 1101/2023. 01. 10. 523481.

[29] TAO S W,LIANG S H,ZENG T F,et al. Epigenetic modification-related mechanisms of hepatocellular carcinoma resistance to immune checkpoint inhibition[J]. Front Immunol,2023,13:1043667.

[30] YANG Y Y,MAI Z Y,ZHANG Y X,et al. A cascade targeted and mitochondrion-dysfunctional nanomedicine capable of overcoming drug resistance in hepatocellular carcinoma[J]. ACS Nano,2023. DOI:10. 1021/acsnano. 2c09342.

[31] QIN Y Q,HAN S S,YU Y H,et al. Lenvatinib in hepatocellular carcinoma: Resistance mechanisms and strategies for improved efficacy[J]. Liver Int, 2024, 44 (8) : 1808-1831.

[32] XU S J,LING S B,SHAN Q N,et al. Self-activated cascade-responsive sorafenib and USP22 shRNA co-delivery system for synergetic hepatocellular carcinoma therapy [J]. Adv Sci,2021,8(5):2003042.

[33] JI J,YIN Y,JU H Y,et al. Long non-coding RNA Lnc-Tim3 exacerbates CD8 T cell exhaustion *via* binding to Tim-3 and inducing nuclear translocation of Bat3 in HCC [J]. Cell Death Dis,2018,9:478.

[34] LEI H,XIANG T,ZHU H,et al. A novel cholesterol metabolism-related lncRNA signature predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and their response to immunotherapy[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024,29(3):129.

[35] HUANG A,YANG X R,CHUNG W Y,et al. Targeted therapy for hepatocellular carcinoma[J]. Signal Transduct Target Ther,2020,5:146.

[36] SUN Y P,LIU Y,LI R,et al. Multifunctional biomimetic nanocarriers for dual-targeted immuno-gene therapy against hepatocellular carcinoma [J]. Adv Sci, 2024, 11 (34):2400951.

收稿日期:2025-10-11;修回日期:2025-12-02

(本文编辑 钟琳)