

• 慢病专题：癌症 •

乙型肝炎病毒相关性肝癌发病机制研究进展

罗尚政^{1,2}, 刘天奇^{3△}

(1. 右江民族医学院, 广西 百色 533000; 2. 广西壮族自治区人民医院肝胆胰脾外科, 广西 南宁 530021; 3. 广西壮族自治区江滨医院普通外科, 广西 南宁 530021)

[摘要] 乙型肝炎病毒感染与肝癌已然成为我国乃至全球所面临的重大公共卫生议题。我国肝癌的发病率与死亡率, 均占据全球总数的半数以上, 多数肝细胞癌病例均与乙型肝炎病毒感染有关。近年来, 随着我国抗病毒治疗手段的提升及乙型肝炎疫苗计划性免疫接种的广泛普及, 原发性肝癌的发病率与病死率呈现出显著的下降趋势。然而, 鉴于我国庞大的乙型肝炎病毒感染人群基数, 使得肝癌的综合防治工作依旧是我国医疗卫生领域待攻克的重要难题。该文旨在对乙型肝炎病毒感染相关性肝癌发病机制的最新研究进展, 进行全面系统地梳理与总结。

[关键词] 乙型肝炎病毒; 慢性乙型肝炎; 肝癌; 综述
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.008 **中图法分类号:**R735.7
文章编号:1009-5519(2025)10-2296-04 **文献标识码:**A

Research progress on the pathogenesis of hepatitis B virus-related liver cancer

LUO Shangzheng^{1,2}, LIU Tianqi^{3△}

(1. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise, Guangxi 533000, China; 2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China; 3. Department of General Surgery, Jiangbin Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530021, China)

[Abstract] Hepatitis B virus infection and liver cancer have become major public health issues in China and the world. The incidence and mortality of hepatocellular carcinoma in China account for more than half of the global total, and most cases of hepatocellular carcinoma are related to hepatitis B virus infection. In recent years, with the improvement of antiviral treatment and the widespread use of hepatitis B vaccination, the incidence and mortality of primary liver cancer have shown a significant decline. However, in view of the large population of hepatitis B virus infected people in China, the comprehensive prevention and treatment of liver cancer is still an important challenge to be overcome in China's health care field. The aim of this paper was to summarize the latest research progress on the pathogenesis of hepatitis B virus infection-associated liver cancer.

[Key words] Hepatitis B virus; Chronic hepatitis B; Hepatocellular carcinoma; Review

乙型肝炎病毒(HBV)感染所引发的慢性乙型肝炎在其发生与发展过程中, 所导致的如肝硬化、肝功能衰竭及肝细胞癌(HCC)等病症, 对患者的生命健康构成了严重威胁^[1]。HBV 感染是 HCC 的首要致病因素, 2022 年, 在全球范围内原发性肝癌的新发病例达 86.6 万例, 死亡人数为 75.8 万例^[2]。在我国, 原发性肝癌的新发病例为 36.8 万例, 死亡病例为 31.7 万例, 两者均接近全球总病例数的 50%^[3], 超过 84% 的 HCC 病例是由 HBV 感染所导致^[4]。这一数据凸显了慢性 HBV 感染与肝癌之间的联系, 以及降低 HBV 相关性肝癌发病率的重要性。

1 HBV 相关性肝癌发病机制的传统认知

1.1 HBV 引发肝脏炎症与纤维化

1.1.1 炎症的产生 当 HBV 侵入人体后, 会特异性地感染肝细胞, 并在肝细胞内进行复制。通过 HBV

的抗原成分, 如乙型肝炎表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎核心抗原(HBcAg)等, 呈递给机体的免疫系统, 机体的免疫系统启动针对 HBV 的免疫反应。在这个过程中 CD8⁺ T 淋巴细胞起着关键作用, 当病毒特异性 CD8⁺ T 淋巴细胞的 T 淋巴细胞受体识别出感染细胞表面的特异性病毒肽/主要组织相容性复合体(MHC)I 类复合物时, CD8⁺ T 淋巴细胞就会被激活, 并对 HBV 发动攻击^[5]。然而, 这种免疫攻击在清除病毒的同时, 也不可避免地对肝细胞造成了损伤。当 T 淋巴细胞作用于被感染的肝细胞时, 会释放如穿孔素等细胞毒性物质, 穿孔素能够在靶细胞膜上形成小孔, 使颗粒酶等物质得以进入细胞内, 诱导肝细胞凋亡^[6]。炎症细胞, 如巨噬细胞、中性粒细胞等也会被招募到肝脏炎症部位。巨噬细胞被激活后, 会释放大量的炎症介质, 如白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因

子- α (TNF- α),这些炎症介质不仅会引发炎症反应,还可能加剧肝细胞的损伤,导致肝脏组织进一步损害。

1.1.2 肝纤维化 肝脏在受到 HBV 感染引发的炎症反复刺激后,会启动一系列修复机制,而这一过程往往伴随着肝纤维化的发生。在肝脏炎症持续存在的情况下,肝星状细胞(HSC)被激活,这是肝纤维化发生发展的关键环节。在肝损伤期间,星状细胞会活化为表达 α 平滑肌肌动蛋白的收缩性肌成纤维细胞,从而导致血管扭曲和血管阻力增加,进而引发门静脉高压,激活后的 HSC 大量增殖,并合成和分泌大量的细胞外基质(ECM),其中包括胶原蛋白、弹性蛋白、层粘连蛋白等^[7]。胶原蛋白是 ECM 中最丰富的成分,尤其是 I 型和 III 型胶原蛋白,它们在肝脏内过度沉积,逐渐取代正常的肝脏组织。在肝硬化的基础上,肝脏的微环境发生了显著改变,导致肝细胞长期处于缺氧的状态^[8]。缺氧环境会激活缺氧诱导因子(HIF)相关的信号通路,促进肿瘤细胞的增殖、血管生成和侵袭转移能力,推动了肝癌的发生发展^[9]。

2 HBV 对肝细胞基因的影响

HBV 的基因组为松弛环状双链 DNA,在感染肝细胞的过程中,其 DNA 可以随机整合到肝细胞的基因组中,可发生在肝细胞基因组的多个位点^[10]。在 HBV 的整合过程中 X 基因和前 S/S 基因较为常见。HBx 基因编码的 HBx 蛋白具有多种生物学功能,它能够干扰细胞内的信号转导通路,影响细胞的正常生理功能。前 S/S 基因编码的 HBsAg 在病毒的组装和释放过程中发挥着重要作用,可能导致肝细胞表面抗原表达异常,从而影响细胞间的相互作用和免疫识别。p53 基因是一种重要的抑癌基因,在细胞周期调控和细胞凋亡中发挥着关键作用。当细胞受到 DNA 损伤等应激信号时,P53 蛋白会被激活,通过抑制细胞周期进程,为 DNA 修复提供时间。若 DNA 损伤无法修复,p53 则会诱导细胞凋亡,以防止受损细胞发生癌变^[11]。有研究表明,HBV 相关性肝癌患者存在 p53 基因的突变。突变后的 P53 蛋白无法正常发挥其抑制细胞周期和诱导凋亡的功能,导致细胞异常增殖,增加了癌变的风险^[12]。

3 HBV 相关性肝癌发病机制的最新研究进展

3.1 病毒蛋白的致癌作用

3.1.1 HBx 蛋白激活 DNA 甲基转移酶(DNMTs)致癌机制 HBx 蛋白由 HBV 基因组中开放阅读框编码,在 HBV 复制、机体 HBV 相关免疫调节和 HBV 相关性肝癌发挥着重要作用。GAN 等^[13]发现,通过表达 HBx 蛋白可以特异性激活 DNA 甲基转移酶 1 和 DNMTs 3A 启动子,进而对基因的表达产生调控作用,而 DNMTs 在 DNA 甲基化过程中发挥着重要作用,当基因启动子区发生甲基化时,会导致 p16 抑癌基因表达沉默。SOZZI 等^[14]发现 HBV 剪接变体 Sp1 在体外具有独特的复制表型,其复制能力降低、对病毒蛋白表达有影响且细胞内定位异常,这些特性可能在 HBV 感染的发病机制和病毒持续感染中

发挥重要作用。

3.1.2 HBx 与 microRNAs(miRNAs)表达的致癌机制 MiRNAs 是一类内源性的单链非编码小分子 RNA,通过与靶 mRNA 的互补配对结合,在转录后水平对基因表达进行精准调控,从而广泛参与细胞的增殖、分化、凋亡及代谢等一系列生物学过程。相关研究发现,HBx 蛋白能够对肝细胞内失调的 miRNAs 产生多种影响,进而在肝癌的发生发展过程中发挥关键作用^[15]。当 miRNAs 发挥抑癌基因功能时,HBx 蛋白可通过多种复杂机制使 miRNAs 丧失其抑癌功能。一项循环 miRNA 在肝病和 HCC 中作用的研究发现,HBx 蛋白可诱导组织中 miR-122 下调,进而促进 HBV 感染和复制^[16]。YANG 等^[17]发现 miR-122 表达异常会影响转化生长因子- β_1 诱导的链非编码 RNA 01094(LINC01094)对 HCC 上皮-间质转化的促进作用,LINC01094 可通过吸附 miR-122,解除 miR-122 对转化生长因子- β_2 的抑制,激活下游信号通路,促进 HCC 的上皮-间质转化,最终增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,促进肿瘤转移。HBx 蛋白还能通过影响 miRNAs 的加工过程来调控其表达。在细胞核内,miRNAs 的初级转录本(pri-miRNAs)需要经过一系列的加工步骤才能形成成熟的 miRNAs^[18]。

3.1.3 HBx 与 RNA 聚合酶 II 相关蛋白 5(RMP)协同致癌机制 RMP 是 RNA 聚合酶 II 的一种关键调节蛋白,主要作用于 RNA 聚合酶 II 的第 5 亚基 RPB5。近几年中,WEI 等^[19]发现在细胞内,RMP 可与 RPB5 结合并作为转录调节的辅阻遏物,HBx 可通过与 RPB5 相互作用可来影响 HBV 的转录和复制等过程。这种辅阻遏物可能通过下调一系列凋亡基因的表达,如 p53、半胱氨酸蛋白酶-3(caspase-3)、促凋亡蛋白 Bax 等,同时上调抗凋亡基因的表达,如 Bcl-2 等,从而实现对细胞凋亡过程的抑制。在一项构建多种质粒,使用多种细胞系,通过细胞培养、转染、免疫沉淀、蛋白质免疫印迹、细胞活力检测、流式细胞术、裸鼠成瘤实验、逆转录定量聚合酶链反应、免疫组织化学和免疫荧光共聚焦显微镜等实验技术,研究 HBx 与 RMP 的关系研究中发现 HBx 和 RMP 通过相互作用,协同促进 HCC 细胞增殖、抑制凋亡^[20]。

3.2 免疫相关机制

3.2.1 T 淋巴细胞免疫球蛋白和免疫受体酪氨酸抑制基序结构域蛋白(TIGIT)抑制性通路的作用 在早年中国科学技术大学田志刚课题组的研究成果表明,TIGIT 抑制性通路在维持 CD8⁺ T 淋巴细胞对 HBV 的耐受方面发挥着重要作用。在 HBV 转基因小鼠模型中,肝脏中的 CD8⁺ T 淋巴细胞由于高表达抑制性受体 TIGIT 而处于免疫抑制状态。当持续性阻断 TIGIT 抑制性通路后,小鼠肝脏中 CD8⁺ T 淋巴细胞数目增多,活化增强。慢性肝炎小鼠模型中,若对 TIGIT 阻断后的小鼠进行 HBV 表面抗原疫苗免疫,小鼠最终可以发展为肝癌。若清除 CD8⁺ T 淋巴细胞,TIGIT 阻断后的小鼠肝损伤明显减轻,且在疫

苗免疫期间清除 CD8⁺ T 淋巴细胞,小鼠则不会发展成为肝癌。这充分说明 TIGIT 抑制性通路通过维持 CD8⁺ T 淋巴细胞的耐受,在 HBV 相关性肝癌的发生发展过程中扮演着重要角色^[21]。在 YU 等^[22]的研究中,也证实了在慢性 HBV 感染患者中,循环中的 CD3⁺ T 淋巴细胞在表型和功能上受损,表现为抑制性受体 TIGIT 的表达增加。

3.2.2 其他免疫细胞与因子的影响 自然杀伤细胞(NK 细胞)是机体固有免疫系统的重要组成部分,在抗病毒感染和抗肿瘤免疫中发挥着关键作用。研究发现,肝癌中浸润的 NK 细胞线粒体发生断裂,导致抗肿瘤功能丢失。肿瘤微环境中的低氧状态是诱导 NK 细胞线粒体断裂的重要原因,低氧能够持续激活肿瘤微环境中 NK 细胞的雷帕霉素靶蛋白-动力相关蛋白 1 信号,导致线粒体过度分裂,进而引起 NK 细胞活性降低和杀伤能力减弱^[23]。ZHANG 等^[24]在恶性细胞和巨噬细胞之间的相互影响研究中表明了巨噬细胞是肿瘤微环境中的重要免疫细胞,在 HBV 相关性肝癌中,肿瘤相关巨噬细胞(TAM)发挥抗病毒作用需转化成 M2 型极化这状态。韩晨阳等^[25]发现这种极化状态的巨噬细胞能够分泌多种细胞因子和趋化因子,如血管内皮生长因子(VEGF)等,促进肿瘤细胞的增殖、血管生成和免疫逃逸。也有研究表明,可以通过抑制 TAM 的 M2 极化,抑制 HCC 生长^[26]。细胞因子在 HBV 相关性肝癌发病过程中也起着重要的调节作用。SONG 等^[27]发现 IL-6 可以通过激活信号转导及转录激活因子 3(STAT3)信号通路,促进肝癌细胞的增殖、存活和迁移。

3.3 表观遗传调控机制

3.3.1 组蛋白修饰 组蛋白修饰包括甲基化、乙酰化、磷酸化等多种形式,这些修饰可以改变染色质的结构和功能,从而影响基因的表达。组蛋白 H3 赖氨酸 9 甲基化修饰(H3K9me)通常与基因的转录抑制相关,其可以招募一些转录抑制因子,使得染色质结构变得更加紧密,从而阻碍转录因子与基因启动子区域的结合,抑制基因的表达。研究发现,HBx 可以促进 H3K9 的三甲基化,从而抑制 HCC 中的抑癌基因,进而影响细胞的正常生理功能,促进肝癌的发生发展^[28]。组蛋白 H3 赖氨酸 27 乙酰化(H3K27ac)也与基因的转录激活密切相关。在 HBV 相关性肝癌中,一些癌基因的启动子区域的 H3K27ac 水平升高,使得这些癌基因的转录活性增强,促进细胞的增殖、侵袭和转移等恶性生物学行为,ZHANG 等^[29]发现小核仁 RNA 宿主基因 14 通过 H3K27 乙酰化上调胞浆多聚 A 结合蛋白 1 和调节 PTEN 基因信号通路促进细胞增殖和血管生成。

3.3.2 非编码 RNA 的调控 非编码 RNA 在 HBV 相关性肝癌的发病机制中也发挥着重要的调控作用,其中长链非编码 RNA(lncRNA)和环状 RNA(circRNA)备受关注。lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA,其在基因表达调控、染色质修

饰等方面发挥着重要作用。在 HBV 相关性肝癌中,一些 lncRNA 的表达异常与肝癌的发生发展密切相关。HULC 是一种在肝癌组织中高表达的 lncRNA,其可以通过与 miRNA 相互作用,从而促进肝癌细胞的增殖和迁移。刘元光等^[30]发现 HULC 通过抑制 miR-372 的表达,进而推动 C-X-C 趋化因子受体 4 的表达,促进肝癌细胞增殖、抑制其凋亡及推进上皮-间质转化进程。

4 小结与展望

慢性 HBV 相关性肝癌的发病机制是一个极为复杂且涉及多层面的过程。从传统认知角度来看,HBV 引发的肝脏炎症与纤维化是肝癌发生的重要基础。HBV 感染肝细胞后,机体免疫系统中 T 淋巴细胞等免疫细胞发挥针对 HBV 的免疫反应,然而免疫细胞攻击清除病毒的同时,也对正常肝细胞造成了损伤。而炎症细胞在发挥抗炎作用时所释放的多种炎症介质进一步加剧了肝细胞的损伤。长期的炎症刺激促使肝纤维化,最终可发展为肝硬化,为肝癌的发生创造了条件。

HBV 对肝细胞基因的影响也不容忽视。HBV 的基因组可整合到肝细胞的基因组中,导致基因变异,影响细胞周期调控、凋亡等关键过程。在最新研究进展方面,病毒蛋白的致癌作用呈现出多样化的机制。HBx 蛋白通过激活 DNMTs,使抑癌基因如 p16 等抑癌基因表达沉默,进而促进细胞增殖和癌变。HBx 蛋白还能影响 miRNAs 的表达,通过改变其对靶基因的调控作用,参与肝癌的发生发展。此外,HBx 蛋白与 RMP 协同作用,通过抑制细胞凋亡、调节细胞周期相关基因的表达,促进肝癌细胞增殖。免疫相关机制在 HBV 相关性肝癌的发病中也起着关键作用。TIGIT 抑制性通路维持 CD8⁺ T 淋巴细胞对 HBV 的耐受,在肝癌的发生发展中具有重要意义。NK 细胞、巨噬细胞等免疫细胞及 IL-6、TNF-α 等炎性细胞因子,在肿瘤微环境中相互作用,影响着肝癌的发生、发展和转移。表观遗传调控机制方面,DNA 甲基化、乙酰化及非编码 RNA 的调控均发生异常改变。这些改变影响了基因的表达,进而对细胞的增殖、分化和凋亡等过程产生影响,推动了肝癌的发生发展。

综上所述,HBV 相关性肝癌的发病是由多种因素共同作用的结果,各因素之间相互关联、相互影响。深入研究这些发病机制,对于进一步了解 HBV 相关性肝癌的发生发展规律,构建预防、诊断和治疗策略具有重要意义。

参考文献

[1] 尤红,王福生,李太生,等.慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)[J].实用肝脏病杂志,2023,26(3):457-478.
[2] LI Q R,DING C,CAO M M,et al. Global epidemiology of liver cancer 2022: an emphasis on geographic disparities [J]. Chin Med J (Engl),2024,137(19):2334-2342.

[3] 孙居仙,严茂林. 中国肝细胞癌合并胆管癌诊疗指南(2024 版)[J]. 中国实用外科杂志,2024,44(9):961-969.

[4] 黄罡,谢青,贺佳,等. 乙型肝炎病毒相关肝细胞癌抗病毒治疗中国专家共识(2023 年版)[J]. 肝脏,2023,28(1):1-10.

[5] SASTRY K S R, TOO C T, KAUR K, et al. Targeting hepatitis B virus-infected cells with a T-cell receptor-like antibody[J]. J Virol,2011,85(5):1935-1942.

[6] THIERY J, KEEFE D, BOULANT S, et al. Perforin pores in the endosomal membrane trigger the release of endocytosed granzyme B into the cytosol of target cells[J]. Nat Immunol,2011,12(8):770-777.

[7] PUCHE J E, SAIMAN Y, FRIEDMAN S L. Hepatic stellate cells and liver fibrosis [J]. Compreh Physiol,2013,3(4):1473-1492.

[8] KIRCHNER V A, TAK E, KIM K, et al. The evolving microenvironment of the human hepatocyte: Healthy vs. cirrhotic liver vs. isolated cells [J]. Tissue and Cell,2020,62:101310.

[9] CHEN Z X, MU M Y, YANG G, et al. Hypoxia-induced DTL promotes the proliferation, metastasis, and sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma through ubiquitin-mediated degradation of SLTM and subsequent Notch pathway activation[J]. Cell Death Dis,2024,15(10):734.

[10] MASON W S, JILBERT A R, LITWIN S. Hepatitis B virus DNA integration and clonal expansion of hepatocytes in the chronically infected liver[J]. Viruses,2021,13(2):210.

[11] WANG H L, GUO M, WEI H D, et al. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy[J]. Signal Transduct Target Ther,2023,8(1):92.

[12] TAMURA R E, LANA M G, COSTANZI-STRAUSS E, et al. Combination of cabazitaxel and p53 gene therapy abolishes prostate carcinoma tumor growth[J]. Gene Ther,2020,27(1/2):15-26.

[13] GAN W Q, KANG Y H, WU Y J, et al. Hepatitis B virus X protein induces p16 gene promoter methylation through upregulation of DNA methylation transferases DNMT1 and DNMT3A[J]. Adv Clin Exp Med,2023,32(5):583-592.

[14] SOZZI V, MCCOULLOUGH L, MASON H, et al. The in vitro replication phenotype of hepatitis B virus (HBV) splice variant Sp1[J]. Virology (Lond),2022,574:65-70.

[15] SARTORIUS K, SWADLING L, AN P, et al. The multiple roles of hepatitis B virus X protein (HBx) dysregulated microRNA in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma (HBV-HCC) and immune pathways[J]. Viruses,2020,12(7):746.

[16] COLAIANNI F, ZELLI V, COMPAGNONI C, et al. Role of circulating microRNAs in liver disease and HCC: focus on miR-122[J]. Genes (Basel),2024,15(10):1313.

[17] YANG X F, XU C C, LIU C H, et al. TGF- β 1-Induced LINC01094 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma through the miR-122-5p/TGFBF2-SAMD2-SMAD3 axis[J]. Funct Integr Genom,2024,24(4):123.

[18] REÉ D, FÓTHI Á, VARGA N, et al. Partial disturbance of microprocessor function in human stem cells carrying a heterozygous mutation in the DGCR8 gene[J]. Genes (Basel),2022,13(11):1925.

[19] ZHOU Q L, HUANG F J, CHEN L L, et al. RPB5-Mediated protein suppresses hepatitis B virus (HBV) transcription and replication by counteracting the transcriptional activation of hepatitis B virus X protein in HBV replication mouse model[J]. Jundishapur J Microbiol,2015,8(9):e21936.

[20] WANG Q, XU Y, ZHOU W, et al. The viral oncoprotein HBx of Hepatitis B virus promotes the growth of hepatocellular carcinoma through cooperating with the cellular oncoprotein RMP[J]. Int J Biol Sci,2014,10(10):1181-1192.

[21] ZONG L, PENG H, SUN C, et al. Breakdown of adaptive immunotolerance induces hepatocellular carcinoma in HBsAg-tg mice[J]. Nat Commun,2019,10(1):221.

[22] YU X J, ZHENG Y L, HUANG R Y, et al. Restoration of CD3+CD56+ NKT-like cell function by TIGIT blockade in inactive carrier and immune tolerant patients of chronic hepatitis B virus infection[J]. Eur J Immunol,2024,54(8):2451046.

[23] ZHENG X H, QIAN Y B, FU B Q, et al. Mitochondrial fragmentation limits NK cell-based tumor immunosurveillance[J]. Nat Immunol,2019,20(12):1656-1667.

[24] ZHANG Q Y, TSUI Y M, ZHANG V X, et al. Reciprocal interactions between malignant cells and macrophages enhance cancer stemness and M2 polarization in HBV-associated hepatocellular carcinoma[J]. Theranostics,2024,14(2):892-910.

[25] 韩晨阳,杨毅,王瑾,等. M2 型巨噬细胞促进肝癌肿瘤血管生成的作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2020,40(4):283-289.

[26] ZHANG Z, ZHANG J, HE P, et al. Interleukin-37 suppresses hepatocellular carcinoma growth through inhibiting M2 polarization of tumor-associated macrophages [J]. Mol Immunol,2020,122:13-20.

[27] SONG L, XU R, CAI W, et al. IL-6 upregulates the expression of IL-6R through the JAK2/STAT3 signalling pathway to promote progression of hepatocellular carcinoma[J]. Scand J Immunol,2023,98(1):e13271.

[28] WANG D Y, AN S H, LIU L, et al. Hepatitis B virus X protein influences enrichment profiles of H3K9me3 on promoter regions in human hepatoma cell lines[J]. Oncotarget,2016,7(51):84883-84892.

[29] ZHANG H, XU H B, KURBAN E, et al. LncRNA SNHG14 promotes hepatocellular carcinoma progression via H3K27 acetylation activated PABPC1 by PTEN signaling [J]. Cell Death Dis,2020,11(8):646.

[30] LAN T, GAO F W, CAI Y S, et al. The protein circPETH147aa regulates metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells to remodel immunosuppressive microenvironment[J]. Nat Commun,2025,16(1):333.