

慢性感染非可控炎症引发肝癌的机制与治疗策略*

彭 正¹⁾ 李长菲²⁾ 郝军莉²⁾ 孟颂东^{2)**}

(¹⁾ 中国人民解放军总医院, 北京 100853; (²⁾ 中国科学院微生物研究所, 北京 100101)

摘要 免疫应答在调控肝癌等肿瘤发生中发挥双刃剑作用, 只有慢性非可控炎症才引发肝细胞癌(HCC), 这得到了大量动物模型和临床数据的支持. 在慢性肝炎中浸润的免疫细胞直接杀伤肝细胞、炎症因子引发的细胞凋亡和坏死诱发肝细胞持续性炎症坏死与再生, 这直接增加肝细胞突变的风险. NF- κ B、JAK-STAT、MAPK/ERK 等通路以及 miR-122、miR-124、miR-637、miR-520e、miR-195 等小 RNA 均参与慢性炎症-HCC 的转化. 阻断引发非可控炎症的诱因、直接靶向炎症因子以及干预慢性炎症引发 HCC 的关键信号通路, 对于研发新型 HCC 的网络治疗方案至关重要.

关键词 慢性炎症, 肝细胞癌, 小 RNA, 信号通路, 治疗策略

学科分类号 R730.3, R392.1

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00380

根据《2012 中国肿瘤登记年报》, 中国每年新发癌症病例约 312 万, 因癌症死亡人数超过 200 万, 这意味着每分钟有 6 个人被确诊为癌症. 因此, 查明肿瘤发病原因及相关分子机制和信号网络, 发现有效治疗靶点和诊断标志物, 对于肿瘤防控至关重要.

在恶性肿瘤中肝癌的发病率和死亡率分别位列第四位和第二位. 包括肝癌在内的肿瘤发生和生长、转移是多步骤、多基因参与的过程, 肿瘤基因的激活和 / 或肿瘤抑制基因失活、表观遗传修饰等复杂因素导致正常细胞向肿瘤细胞的转化. 有证据表明, 肝癌发生与非可控炎症或慢性炎症、持续肝损伤密切相关, 在肝癌最常见的类型肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中 90% 伴随有慢性感染相关的非可控炎症^[1]. 本文将就免疫应答在肝癌发生中的作用、非可控炎症引发肝癌的相关信号网络以及潜在分子标志物和治疗靶点发现等研究动态进行评述.

1 免疫应答在调控肿瘤发生中发挥双刃剑作用

大多数人体内可能在某些阶段都存在癌变细胞, 但并不发病, 这很大程度上取决于人体内的肿

瘤免疫监控(immunosurveillance), 免疫系统尤其是 T 细胞介导的免疫应答会及时清除这些癌变细胞, 从而使机体免受肿瘤的侵害^[2-3]. 肝癌等肿瘤发生是经过许多年癌前细胞自身变异的积累, 以及与所处微环境之间复杂的相互作用, 特别是与免疫系统互作的结果, 免疫监控能力低下或失效是导致肿瘤发生的直接外在原因, 研究发现 T 细胞对于抑制肝癌发生、B 细胞对于肝肿瘤生长起关键作用^[4]. Schreiber 等^[5-6]将肿瘤免疫监控的概念进一步拓展成肿瘤免疫编辑(cancer immunoediting), 将免疫系统对肿瘤发生的控制分为三个阶段: 肿瘤清除、动态平衡和免疫逃逸. T 细胞能有效识别和清除处于转化的癌变细胞, CD8⁺ T 细胞介导的免疫压力选择最终导致缺失表达肿瘤特异优势抗原的肿瘤细胞克隆, 迅速生长成为临床可见的肿瘤.

免疫系统可有效识别和控制初始的肿瘤细胞, 即免疫监控能力, 这也是目前众多肿瘤免疫治疗手段(如肿瘤抗原疫苗和树突细胞(DC)疫苗等)的理论

* 国家自然科学基金资助项目(31230026, 91029724, 81021003, 81102018).

** 通讯联系人.

Tel: 010-64807350, E-mail: mengsd@im.ac.cn

收稿日期: 2013-08-15, 接受日期: 2013-12-05

基础^[3,7]。对于免疫逃逸的肿瘤,免疫应答不仅不能有效清除肿瘤,越来越多的证据表明,慢性非可控炎症和免疫选择促进肿瘤的发生。

由感染等引发的炎症分为可控性炎症或急性、一过性炎症,以及非可控性炎症或慢性炎症。目前普遍认为由病毒或细菌急性感染造成短暂的一过性炎症降低癌症的发生率,原因可能是病原相关分子模式因子(pathogen-associated molecular patterns, PAMP)激活宿主模式识别受体,包括 Toll 样受体(TLRs)、NOD 样受体、RIG-I 受体等,活化天然免疫并引发抗肿瘤 T 细胞反应,从而引发抗肿瘤免疫保护^[8]。与之相反,对于由慢性感染引发的非可控性炎症或慢性炎症,动物试验和临床分析均表明会引发多种肿瘤的发生,如胃癌、肝癌、肠癌等。了解免疫应答与炎症在不同条件下可能对肿瘤的发生起抑制或促进的双刃剑作用,使我们更深入地了解炎症与肿瘤发生之间相互作用的复杂性和可变性,也有助于理解以下将要提到的同一信号通路为什么在不同肝癌模型和疾病发生不同阶段所起的作用完全不同的原因。

2 非可控慢性炎症与肝癌密切相关

由慢性感染引发的 HCC 是目前研究非可控慢性炎症导致癌变和肿瘤发生的主要模型之一,得到了动物模型和临床数据的支持。在普遍使用的二乙基亚硝胺(DEN)诱导的小鼠和大鼠肝癌模型中,由柯弗氏(Kupffer)细胞产生的促炎因子 IL-6 刺激肝脏代偿性再生是肝癌变的重要原因^[9]。在乙肝病毒(HBV)转基因鼠中多次注射抗 CD137 激动剂招募并刺激巨噬细胞分泌细胞因子和趋化因子 TNF- α 、IL-6、MCP-1 等,引发肝硬化和肝癌^[10]。在多药耐受基因 2(multidrug resistance 2, Mdr2)敲除小鼠中,慢性炎症早期引发慢性淤胆型肝炎,成年鼠中引发 HCC,抑制慢性炎症则显著推迟 HCC 形成^[11]。

临床统计显示慢性病毒感染是 HCC 的主要病因,例如在慢性乙肝(CHB)中 HCC 发病相对风险比未感染人群高 25~100 倍^[12-13]。HBV 感染引发肝细胞恶性转化的机制包括直接和间接机制,直接作用机制包括病毒 DNA 整合到肝细胞染色体导致染色体不稳定、病毒 HBx 和 HBs 蛋白抗凋亡和促癌功能等^[14],间接作用机制包括持续慢性炎症导致肝细胞转化并经过多步骤促进肝癌发生^[15-16],以及肝细胞特定基因的异常 DNA 甲基化^[17]等。直接作用和间接作用在肝癌发生中可能起协同作用,其中病

毒感染导致的非可控慢性炎症在肝癌发生中发挥主要作用,因为有研究发现,HBV 全基因组转基因小鼠模型显示病毒因子本身并不是高效的促癌因子,而是促进慢性炎症引发的肝细胞癌变^[18]。

饮酒、病毒感染和糖尿病可能协同引发肝脏癌变,肥胖、代谢性疾病增加患 HCC 的风险至少部分原因是慢性炎症^[19],而酒精增加 HCC 发病与炎症背景下自由基引发的氧化应激密切相关^[23]。此外,HCC 发病率男性明显高于女性,男性/女性比例平均在 2:1 至 4:1,炎症因子和性激素可能在其中起重要作用^[20]。对 30 多万年龄在 50~71 岁的人群的前瞻性数据分析发现,服用阿司匹林等非类固醇抗炎药物人群患 HCC 风险显著降低,慢性肝病的死亡率也明显低于未服用阿司匹林人群^[21],这从另一面提示慢性炎症与肝癌发生密切相关。

3 非可控慢性炎症引发肝癌的机制及相关信号通路

由肝炎病毒(HBV, HCV(丙肝病毒)等)慢性感染或酒精引发的肝损伤主要由非可控慢性炎症介导。大量 T 细胞、NK/NKT 细胞、巨噬细胞、多形核中性粒细胞、调节性 T 细胞(Tregs)和肝内 Th17 细胞在肝脏浸润聚集^[22-27],引发免疫介导的肝细胞损伤和疾病进程。同时促炎细胞因子、趋化因子等也参与肝脏病变^[28-29],免疫细胞对肝细胞的直接杀伤以及炎症因子引发的细胞凋亡诱发肝细胞代偿性再生,肝细胞持续炎症坏死与再生直接增加细胞突变的风险。加速活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,如羟基自由基和过氧化氢,引发 DNA 损伤、蛋白和脂类的过氧化损伤,引发恶变细胞生长和扩增^[1,30],导致肝硬化和 HCC。例如,在 Mdr2 敲除鼠炎症肝癌模型中如果同时敲除趋化因子受体 CCR5,会显著降低巨噬细胞在肝脏中的聚集,从而降低肝肿瘤发生^[31]。同样,敲除导致持续炎症的晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)会抑制肝卵圆细胞活化,进而减少肝损伤和纤维化,抑制 Mdr2 敲除鼠 HCC 的发生^[32]。

多种信号通路可能参与非可控慢性炎症引发肝癌的过程。慢性乙肝主要炎症因子,包括 TNF- α 、IL-6、IL-1、TGF- β 和 IFN- γ 等,直接或间接活化 NF- κ B 通路^[33],而 NF- κ B 活化后又促进多种炎症因子的转录,形成正向反馈环路。在 Mdr2 敲除鼠炎症肝癌模型中,在肝细胞中表达 I κ B α (NF- κ B 抑

制因子)非降解突变体抑制 NF- κ B 通路, 则导致转化的肝细胞的凋亡、降低 HCC 形成, 提示 NF- κ B 通路是慢性炎症导致肝癌的途径之一^[34]. 值得一提的是, NF- κ B 通路在不同炎症背景和不同小鼠模型中对肝癌等肿瘤的发生所起的作用并不相同^[33], 显示该通路在肿瘤发生中作用的复杂性.

JAK-STAT 和 MAPK/ERK 信号通路也参与 HCC 的发生, Kupffer 细胞分泌的 IL-6 与肝细胞受体结合, 通过 gp130/JAK 活化转录因子 STAT3 入核, 调节下游基因表达, 促进细胞增殖、侵袭和抑制凋亡^[35]. 在 DEN(二乙基亚硝胺)诱导的小鼠模型中敲除肝细胞 STAT3, 抑制 HCC 发生^[36]. 此外, IL-6 诱导的同源框基因 ISX 通过诱导 cyclin D1 促进肝细胞增殖与转化恶变^[37], TNF- α 反式激活 EGFR 信号通路参与肝细胞癌变^[38].

上述多种信号通路彼此相互影响、相互互补和相互制约, 导致 HCC 有很大的异质性, 这也是目前临床缺乏治疗 HCC 有效药物的原因之一.

4 小 RNA 参与慢性炎症引发肝癌的调控

miR-122 是肝细胞中丰度最高且特异表达的小 RNA, 成熟肝细胞中 miR-122 水平可占全部小 RNA 的 70%, 在肝脏发育、脂代谢、病毒感染及肝癌发生中发挥极其重要的作用^[39]. 我们发现, 乙肝慢性感染中主要炎症因子(如 IFN- α 、IL-6 和 TNF α)下调 miR-122 的水平, IFN- α 通过上调至少一种干扰素活化基因(ISG) -NT5C3 的表达, 以“海绵”吸附的方式抑制并下调 miR-122^[40]. miR-122 的下调引起 miR-122 的靶基因 cyclin G1 的上调, 抑制 p53 的转录功能从而抑制肝细胞凋亡^[41]. miR-122 的下调同时引起其另一个靶基因 PBF(PTTG1 binding protein)的上调, 促进炎症因子和金属蛋白酶 VEGF、FGF-2、MMP-2 等表达, 促进肝细胞增殖与肿瘤生长^[42]. miR-122 的下调引发 HCC 也得到其他研究的证实, miR-122 基因敲除鼠自发形成肝纤维化和 HCC, miR-122 缺失引发的一系列信号通路紊乱与人肝癌有很多相似之处, 在肝脏中重新表达 miR-122 可降低肿瘤发生^[43]. 另一研究发现, 小鼠肝脏 miR-122 缺失导致表达 IL-6 和 TNF 的炎症细胞在肝脏中浸润^[44], 揭示了促炎因子与 miR-122 之间的正向反馈调节机制. 相对于正常肝组织, 由病毒感染和慢性炎症引发的肝癌中 miR-122 水平均有不同程度下调, 目前已经鉴定出与 HCC 发生相关的 miR-122 靶基因及相关通路包

括 ADAM17^[45]、SRF^[46]、IgflR^[47]、PBF、cyclin G1^[48]等.

综合上述研究, 可以全面勾画出慢性非可控炎症引发 HCC 的一个新机制: 由肝脏浸润的巨噬细胞、Kupffer 细胞、T 细胞以及肝细胞等分泌炎症因子(如 IFN- α 、IL-6 和 TNF α)在转录和转录后水平下调 miR-122, 引发 miR-122 靶基因及相关通路的上调与活化, 包括 ADAM17、SRF、IgflR、PBF、cyclin G1 等, 促进肝细胞恶变、转化, 增强肝癌细胞的增殖与侵袭. 同时, miR-122 的下调又会导致 IL-6 和 TNF α 等进一步上调, 从而形成一个正反馈循环通路, 最终导致肝纤维化、HCC 的发生与发展(图 1).

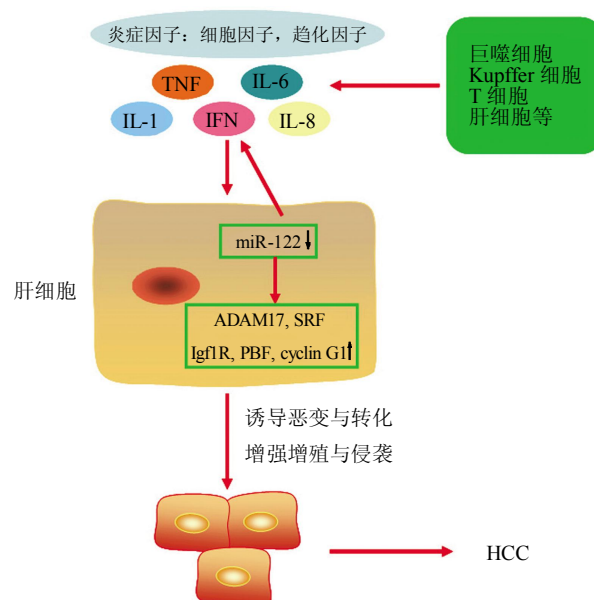


Fig. 1 The feedback signaling loop of inflammatory cytokines-miR-122-target genes circuit in chronic inflammation-induced HCC

图 1 炎症因子-miR-122-靶基因组成的正反馈通路参与慢性炎症引发肝癌的进程

除了 miR-122, miR-124 可能也参与慢性炎症向肝癌的转化进程. Hatzia Apostolou 等^[49]发现, 由 miR-124-IL-6R-STAT3-miR-24/miR-629 组成的小 RNA- 炎症的反馈环路抑制肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α)并引发肝细胞转化, 通过表达其中的关键调控因子 miR-124 阻断炎症信号可有效抑制肝细胞癌变. 最近有研究表明, miR-637 也参与慢性炎症向肝癌的转化进程.

自分泌的白血病抑制因子(LIF)是 miR-637 的靶基因, miR-637 通过抑制 LIF 表达从而抑制 STAT3 活化,抑制肝癌细胞生长,促进细胞凋亡,并在体内抑制肿瘤的生长^[50]. 同时,许多 microRNA 通过抑制在炎-癌转化过程中起重要作用的 NF- κ B 通路,对 HCC 的发生发展起抑制作用. miR-520e 能靶向抑制 NF- κ B 诱导激酶基因(NIK),负向调控 NIK/p-ERK1/2/NF- κ B 信号通路^[51]. miR-195 能直接靶向抑制 I κ K α 和 TAB3 (TGF- β 活化激酶 1/MAP3K7 结合蛋白 2)表达,从而抑制 NF- κ B 信号通路. miR-520e 和 miR-195 在体内外都能抑制 HCC 的生长^[52].

上述 microRNA 通过靶向炎-癌转化中重要的信号通路和重要分子,包括 NF- κ B、JAK-STAT、MAPK/ERK 通路,以及 cyclin G1、PBF 等肿瘤基因,在慢性炎症向 HCC 转化过程中起重要调节作用,是阻断炎-癌转化进程和肝癌治疗的潜在新靶点.

5 非可控炎症引发肝癌的研究对肝癌防治的启示

肝脏作为机体主要解毒器官具有很强的再生能力,肝细胞本身就有抗凋亡特性,这可能是 HCC 对绝大多数化疗等细胞毒性治疗并不敏感的重要原因^[53]. 小分子药物索拉非尼是被美国食品药品监督管理局批准的第一个治疗肝癌的靶向药物,也是目前唯一对肝癌有明确疗效且广泛用于临床治疗的靶向药物. HCC 具有很大的异质性,索拉非尼作为一种多靶点丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,一方面通过抑制 Raf 激酶、阻断 MEK/ERK 信号传导通路从而抑制细胞生长,另一方面通过抑制血管内皮生长因子受体 2(VEGFR-2)、血管内皮生长因子受体 3(VEGFR-3)和血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR- β)阻断肿瘤新生血管的形成^[54].

由病毒感染、酒精等引发的非可控炎症是导致肝细胞持续性损伤-再生、肝硬化以及最终 HCC 发生的主要病因,因此阻断病毒感染、抑制炎症因子以及干预炎症引发 HCC 的信号通路关键节点分子是发现治疗肝癌的新靶点、研发新型治疗药物的有效手段. 事实上,临床使用抗 HBV、HCV 抗病毒药物可有效降低肝炎患者 HCC 的发生,利用贝伐单抗中和 VEGF 进行治疗晚期 HCC 的 II 期临床试验表明该单抗药物具有较好的疗效^[55]. 小鼠试验发现全身 miR-124 给药可通过靶向 IL-6/IL-6 受体、

阻断炎症从而抑制 HCC 的发生^[49]. 炎症因子下调 miR-122,利用 AAV 递送 miR-122 也可明显抑制 HCC 的发生与肿瘤生长^[49],同时 miR-122 还可能作为 HBV 感染慢性炎症引发 HCC 早期诊断的标志物^[56]. 随着慢性炎症引发肝癌的机制和网络调控的进一步深入研究,会不断发现新的关键节点蛋白、小 RNA 和新型药物靶点,基于 HCC 抗凋亡特点、HCC 发生存在多种信号通路参与的时空调控以及 HCC 具有高异质性等特点,需要设计多靶点综合治疗以及与现有化疗药物联合治疗方案,这样才能取得较好的防治效果.

参 考 文 献

- [1] Nakagawa H, Maeda S. Inflammation- and stress-related signaling pathways in hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol*, 2012, **18**(31): 4071-4081
- [2] Folkman J, Kalluri R. Cancer without disease. *Nature*, 2004, **427**(6977): 787
- [3] Buonaguro L, Petrizzo A, Tomesello M L, *et al.* Translating tumor antigens into cancer vaccines. *Clin Vaccine Immunol*, 2011, **18**(1): 23-34
- [4] Schneider C, Teufel A, Yevsa T, *et al.* Adaptive immunity suppresses formation and progression of diethylnitrosamine-induced liver cancer. *Gut*, 2012, **61**(12): 1733-1743
- [5] Dunn G P, Old L J, Schreiber R D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*, 2004, **21** (2): 137-148
- [6] Vesely M D, Schreiber R D, Ann N Y. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Acad Sci*, 2013, **1284**: 1-5
- [7] Liu M A. Cancer vaccines. *Philos T R Soc B*, 2011, **366** (1579): 2823-2826
- [8] Hobohm U. Toward general prophylactic cancer vaccination. *BioEssays*, 2009, **31**(10): 1071-1079
- [9] Prieto J. Inflammation, HCC and sex: IL-6 in the centre of the triangle. *J Hepatol*, 2008, **48**(2): 380-381
- [10] Wang J, Zhao W, Cheng L, *et al.* CD137-mediated pathogenesis from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-transgenic mice. *J Immunol*, 2010, **185** (12): 7654-7662
- [11] Potikha T, Stoyanov E, Pappo O, *et al.* Interstrain differences in chronic hepatitis and tumor development in a murine model of inflammation-mediated hepatocarcinogenesis. *Hepatology*, 2013, **58**(1): 192-204
- [12] Kew M C. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathol Biol (Paris)*, 2010, **58**(4): 273-277
- [13] Hassan M M, Hwang L Y, Hatten C J, *et al.* Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, **36**(5): 1206-1213
- [14] Neuveut C, Wei Y, Buendia M A. Mechanisms of HBV-related

- hepatocarcinogenesis. *J Hepatol*, 2010, **52**(4): 594–604
- [15] Barash H, Gross R E, Edrei Y, *et al.* Accelerated carcinogenesis following liver regeneration is associated with chronic inflammation-induced double-strand DNA breaks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, **107**(5): 2207–2212
- [16] Yang J C, Teng C F, Wu H C, *et al.* Enhanced expression of vascular endothelial growth factor-A in ground glass hepatocytes and its implication in hepatitis B virus hepatocarcinogenesis. *Hepatology*, 2009, **49**(6): 1962–1971
- [17] Zhao J, Wu G, Bu F, *et al.* Epigenetic silence of ankyrin-repeat-containing, SH3-domain-containing, and proline-rich-region-containing protein 1 (ASPP1) and ASPP2 genes promotes tumor growth in hepatitis B virus-positive hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010, **51**(1): 142–153
- [18] Zheng Y, Chen W L, Louie S G, *et al.* Hepatitis B virus promotes hepatocarcinogenesis in transgenic mice. *Hepatology*, 2007, **45**(1): 16–21
- [19] Gregor M F, Hotamisligil G S. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*, 2011, **29**: 415–445
- [20] Ruggieri A, Barbati C, Malorni W. Cellular and molecular mechanisms involved in hepatocellular carcinoma gender disparity. *Int J Cancer*, 2010, **127**(3): 499–504
- [21] Sahasrabudhe V V, Gunja M Z, Graubard B I, *et al.* Nonsteroidal anti-inflammatory drug use, chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2012, **104**(23): 1808–1814
- [22] Dunn C, Brunetto M, Reynolds G, *et al.* Cytokines induced during chronic hepatitis B virus infection promote a pathway for NK cell-mediated liver damage. *J Exp Med*, 2007, **204**(3): 667–680
- [23] Zhang Z, Chen D, Yao J, *et al.* Increased infiltration of intrahepatic DC subsets closely correlate with viral control and liver injury in immune active pediatric patients with chronic hepatitis B. *Clin Immunol*, 2007, **122**(2): 173–180
- [24] Kakimi K, Lane T E, Wieland S, *et al.* Blocking chemokine responsive to gamma-2/interferon (IFN)-gamma inducible protein and monokine induced by IFN-gamma activity *in vivo* reduces the pathogenetic but not the antiviral potential of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *J Exp Med*, 2001, **194**(12): 1755–1766
- [25] Sitia G, Isogawa M, Kakimi K, *et al.* Depletion of neutrophils blocks the recruitment of antigen-nonspecific cells into the liver without affecting the antiviral activity of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(21): 13717–13722
- [26] Stross L, Gunther J, Gasteiger G, *et al.* Foxp3+ regulatory T cells protect the liver from immune damage and compromise virus control during acute experimental hepatitis B virus infection in mice. *Hepatology*, 2012, **56**(3): 873–883
- [27] Zhang J Y, Zhang Z, Lin F, *et al.* Interleukin-17-producing CD4(+) T cells increase with severity of liver damage in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2010, **51**(1): 81–91
- [28] Leifeld L, Cheng S, Ramakers J, *et al.* Imbalanced intrahepatic expression of interleukin 12, interferon gamma, and interleukin 10 in fulminant hepatitis B. *Hepatology*, 2002, **36**(4 Pt 1): 1001–1008
- [29] Tan A T, Koh S, Goh W, *et al.* A longitudinal analysis of innate and adaptive immune profile during hepatic flares in chronic hepatitis B. *J Hepatol*, 2010, **52**(3): 330–339
- [30] Goldstein M G, Li Z. Heat-shock proteins in infection-mediated inflammation-induced tumorigenesis. *J Hematol Oncol*, 2009, **2**: 5–14
- [31] Barashi N, Weiss I D, Wald O, *et al.* Inflammation induced hepatocellular carcinoma is dependent on CCR5. *Hepatology*, 2013, **58**(3): 1021–1030(DOI: 10.1002/hep.26403)
- [32] Pusterla T, Németh J, Stein I, *et al.* Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a key regulator of oval cell activation and inflammation-associated liver carcinogenesis in mice. *Hepatology*, 2013, **58**(1): 363–373
- [33] DiDonato J A, Mercurio F, Karin M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev*, 2012, **246**(1): 379–400
- [34] Pikarsky E, Porat R M, Stein I, *et al.* NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature*, 2004, **431**(7007): 461–466
- [35] Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer*, 2009, **9**(11): 798–809
- [36] He G, Yu G Y, Temkin V, *et al.* Hepatocyte IKKbeta/NF-kappaB inhibits tumor promotion and progression by preventing oxidative stress-driven STAT3 activation. *Cancer Cell*, 2010, **17**(3): 286–297
- [37] Hsu S H, Wang L T, Lee K T, *et al.* Proinflammatory homeobox gene, ISX, regulates tumor growth and survival in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 2013, **73**(2): 508–518
- [38] Berasain C, Nicou A, Garcia-Irigoyen O, *et al.* Epidermal growth factor receptor signaling in hepatocellular carcinoma: inflammatory activation and a new intracellular regulatory mechanism. *Dig Dis*, 2012, **30**(5): 524–531
- [39] Hu J, Xu Y X, Hao J L, *et al.* MiR-122 in hepatic function and liver diseases. *Protein Cell*, 2012, **3**(5): 364–371
- [40] Hao J L, Jin W S, Li X H, *et al.* IFN- α -induced miR-122 inhibition negatively affects the anti-HBV efficiency of IFN- α . *J Virology*, 2013, **87**(1): 137–147
- [41] Wang S F, Qiu L P, Yan X L, *et al.* Loss of MiR-122 expression in patients with hepatitis B enhances hepatitis B virus replication through cyclin G1 modulated P53 activity. *Hepatology*, 2012, **55**(3): 730–741
- [42] Li C, Wang Y, Wang S, *et al.* HBV mRNAs-mediated miR-122 inhibition up-regulates PTTG1-binding protein which promotes HCC tumor growth and cell invasion. *J Virology*, 2013, **87**(4): 2193–2205
- [43] Tsai W C, Hsu S D, Hsu C S, *et al.* MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest*, 2012, **122**(8): 2884–2897
- [44] Hsu S H, Wang B, Kota J, *et al.* Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J Clin Invest*, 2012, **122**(8): 2871–2883

- [45] Tsai W C, Hsu P W, Lai T C, *et al.* MicroRNA-122, a tumor suppressor microRNA that regulates intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2009, **49**(5): 1571–1582
- [46] Bai S, Nasser M W, Wang B, *et al.* MicroRNA-122 inhibits tumorigenic properties of hepatocellular carcinoma cells and sensitizes these cells to sorafenib. *J Biol Chem*, 2009, **284** (46): 32015– 32027
- [47] Zeng C, Wang R, Li D, *et al.* A novel GSK-3 beta-C/EBP alpha-miR-122-insulin-like growth factor 1 receptor regulatory circuitry in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010, **52**(5): 1702–1712
- [48] Fornari F, Gramantieri L, Giovannini C, *et al.* MiR-122/cyclin G1 interaction modulates p53 activity and affects doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res*, 2009, **69**(14): 5761–5767
- [49] Hatziaepostolou M, Polytaichou C, Aggelidou E, *et al.* An HNF4 α -miRNA inflammatory feedback circuit regulates hepatocellular oncogenesis. *Cell*, 2011, **147**(6): 1233–1247
- [50] Zhang J F, He M L, Fu W M, *et al.* Primate-specific microRNA-637 inhibits tumorigenesis in hepatocellular carcinoma by disrupting signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *Hepatology*, 2011, **54**(6): 2137–2148
- [51] Zhang S, Shan C, Kong G, *et al.* MicroRNA-520e suppresses growth of hepatoma cells by targeting the NF- κ B-inducing kinase (NIK). *Oncogene*, 2012, **31**(31): 3607–3620
- [52] Ding J, Huang S, Wang Y, *et al.* Genome-wide screening reveals that miR-195 targets the TNF- α /NF- κ B pathway by down-regulating I κ B kinase alpha and TAB3 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2013, **58**(2): 654–666
- [53] Epstein R J, Leung T W. Reversing hepatocellular carcinoma progression by using networked biological therapies. *Clin Cancer Res*, 2007, **13**(1): 11–17
- [54] Gauthier A, Ho M. Role of sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatol Res*, 2013, **43** (2): 147–154
- [55] Fang P, Hu J H, Cheng Z G, *et al.* Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials. *PLoS One*, 2012, **7**(12): e49717
- [56] Qi P, Cheng S Q, Wang H, *et al.* Serum microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One*, 2011, **6**(12): e28486

Mechanisms and Therapeutic Strategies of Chronic Infection and Inflammation-Associated Hepatocellular Carcinoma*

PENG Zheng¹⁾, LI Chang-Fei²⁾, HAO Jun-Li²⁾, MENG Song-Dong^{2)**}

¹⁾ Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China;

²⁾ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract This review provides an insight into chronic infection and inflammation-associated hepatocellular carcinoma and potential therapeutic strategies. The inflammatory immune response plays a dual role in cancer development, including hepatocellular carcinoma (HCC). Only chronic and unresolved inflammation induces HCC, which is supported by enormous studies on animal models and clinical analyses. In chronic hepatitis, direct killing of hepatocytes by liver infiltrated lymphocytes and inflammatory cytokines-induced hepatocyte apoptosis and necrosis induce persistent neo-inflammation and hepatocyte generation, which increases the risk of genetic mutation and neoplastic transformation of hepatocytes. Several inflammation-related signaling pathways are involved in hepatocarcinogenesis, including NF- κ B, JAK-STAT and MAPK/ERK signaling. In addition, microRNAs (*e.g.* miR-122, miR124, miR-637, miR-520, and miR-195) also play a key role in HCC development. Therefore, it will be attractive to design therapeutic strategies against HCC by blocking inflammation-inducing factors, targeting pro-inflammatory cytokines and chemokines, and intervening key pathways that orchestrate neo-inflammation networks in HCC development.

Key words chronic inflammation, HCC, microRNAs, signaling pathway, therapeutic strategy

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2013.00380

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (31230026, 91029724, 81021003, 81102018).

**Corresponding author.

Tel: 86-10-64807350, E-mail: mengsd@im.ac.cn

Received: August 15, 2013 Accepted: December 5, 2013