DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20250206

乙型肝炎病毒X蛋白在肝细胞癌进展和耐药中的作用机制

周平[1]，朱帆[1,2]*

（1.武汉大学基础医学院高致病性病毒与生物安全全国重点实验室，湖北 武汉 430071；
2.武汉大学过敏及免疫相关疾病湖北省重点实验室，湖北 武汉 430071）

【摘要】肝细胞癌（HCC）作为一种高发的原发性肝脏恶性肿瘤，在全球范围内构成了重大的公共卫生挑战，其发病率和死亡率持续居高不下，对患者生存质量及预期寿命造成严重影响。晚期HCC患者通常接受化疗、靶向药物治疗，但疗效常受耐药性的限制。乙型肝炎病毒（HBV）慢性感染是导致HCC的主要病因之一，其中HBV基因组X区编码的X蛋白（HBx）在HCC的发生发展中发挥着关键作用。HBx是一种多功能调节蛋白，既能促进正常肝细胞的恶性转化，也被证实在HCC耐药机制中具有重要功能。本文聚焦HBx在HCC进展及耐药过程中的作用机制，旨在为耐药性HCC的治疗提供新的治疗靶点与策略。

【关键词】乙型肝炎病毒X蛋白；肝细胞癌；耐药；分子机制
中图分类号：R735.7，R730.2 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2025）02-0039-09

Mechanisms of hepatitis B virus X protein in progression and drug resistance of hepatocellular carcinoma

Zhou Ping[1], Zhu Fan[1,2]*

(1. State Key Laboratory of Virology and Biosafety, School of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China;
2. Hubei Province Key Laboratory of Allergy & Immunology, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China)

【**Abstract**】Hepatocellular carcinoma (HCC), as a highly prevalent primary liver malignancy, poses a significant global public health challenge. Its persistently high incidence and mortality rates severely impact patients' quality of life and life expectancy. Although chemotherapy and targeted therapies are commonly administered to patients with advanced HCC, their efficacy is often limited by the emergence of drug resistance. Chronic infection with hepatitis B virus (HBV), encoded by the X region of the HBV genome, plays a critical role in the development of HCC. HBx is a multifunctional regulatory protein that not only promotes the malignant transformation of normal hepatocytes but also contributes significantly to the mechanisms underlying drug resistance in HCC. Recent studies have demonstrated that HBx interferes with multiple molecular pathways, including apoptosis, autophagy, epigenetic modification, and drug efflux, thereby facilitating treatment failure.

收稿日期：2025-04-01；**修回日期**：2025-05-20
基金项目：国家自然科学基金项目（82272321）
通信作者：朱 帆（1970-），男，湖北宜昌人，教授，主要从事DNA和RNA逆转录病毒的致病机制及其临床转归研究，E-mail：fanzhu@whu.edu.cn

This review focuses on the molecular mechanisms by which HBx promotes HCC progression and mediates drug resistance, aiming to offer novel therapeutic targets and inform future treatment strategies for drug-resistant HBV-related HCC.

【**Keywords**】Hepatitis B virus X protein; Hepatocellular carcinoma; Drug resistance; Molecular mechanisms

0 前言

原发性肝癌是全球癌症相关死亡的第三大病因，每年导致75.8万人死亡，其中肝细胞癌（Hepatocellular Carcinoma，HCC）占所有原发性肝癌病例的75%～85%[1]。由于HCC具有高度的侵袭性和隐匿性，大多数患者在确诊时已处于晚期，常规治疗手段包括化疗和靶向治疗，但临床上HCC耐药问题普遍，严重限制了治疗效果。

多种环境因素可诱发HCC的发生，如病毒感染、黄曲霉毒素、吸烟、酗酒、亚硝酸胺等。其中，乙型肝炎病毒（Hepatitis B Virus，HBV）感染被认为是HCC最主要的致病因素之一。HBV基因组为部分双链闭合环状DNA，全长的负链约为3.2 kb，包含4个开放阅读框（Open Reading Frame，ORF）：S、C、P和X。S区编码HBV表面抗原大蛋白（HBV Large Surface Antigen，LHBs）、HBV表面抗原中蛋白（HBV Middle Surface Antigen，MHBs）和HBV表面抗原小蛋白（HBV Small Surface Antigen，SHBs），C区编码HBV核心抗原（HBV core Antigen，HBcAg）和HBV e抗原（HBV e Antigen，HBeAg），P区编码HBV聚合酶，而X区是HBV基因组中最小的ORF，编码154个氨基酸组成的HBV X蛋白（HBV X Protein，HBx），其分子质量约为17 kDa[2]。

HBx是一种多功能调控蛋白，在病毒生命周期及HCC的发生发展中均发挥关键作用[3-4]。其亚细胞定位受表达水平影响：在低表达时主要定位于细胞核，高表达时主要定位于细胞质中[5]。细胞质中的HBx可通过调控细胞周期，激活多条信号转导通路（如Wnt/β-catenin、MAPK和NF-κB等），促进细胞增殖、抑制凋亡，推动肿瘤进展。研究表明，HBx还在HCC的耐药机制中发挥着重要作用[6]。

本文将围绕HBx在HCC进展及药物耐受中的作用机制进行综述，旨在为HBV相关HCC的治疗提供新的思路和潜在靶点。

1 HBx在HCC进展中的作用

尽管部分研究指出HBx可能通过诱导细胞凋亡在某些情境下抑制肿瘤进展，但其在HCC进展中的作用仍以促癌为主流观点。越来越多证据表明，HBx通过激活多种肿瘤信号通路、调控非编码RNA表达以及介导表观遗传修饰，在HCC的发生、发展及转移过程中发挥重要作用。

1.1 HBx通过调控肿瘤信号通路促进HCC的发生

1.1.1 NF-κB信号通路

NF-κB是参与调控炎症反应、细胞存活与癌变的重要信号通路，其功能异常广泛参与肿瘤发生。NF-κB转录因子家族由5个结构相关的蛋白亚基组成：RelA（又称p65）、RelB、c-Rel以及由前体蛋白p105和p100分别加工产生的p50和p52亚基，这些亚单位通过特定的蛋白–蛋白相互作用，能够灵活组合形成多种同源或异源二聚体构型[7]。HBx可通过上调NF-κB p65的表达和磷酸化，增强NF-κB活性，促进肝细胞有氧糖酵解及增殖[8]。此外，HBx通过结合环腺苷酸反应元件结合蛋白（cAMP Responsive Element Binding Protein 1，CREB1），以剂量依赖性的方式上调细胞朊粒蛋白（Cellular Prion Protein，PrP^C）表达，PrP^C在液–液相分离（Liquid-Liquid Phase Separation，LLPS）后，可招募TRAF2/6、TAB2/3和TAK1蛋白，激活NF-κB信号通路，进一步推动HCC进展[9]。HBx还可通过激活NF-κB信号通路升高肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体3（Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand Receptor 3，TRAIL-R3）的表达，进而促进HBV的复制[10]。

在脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS）刺激下，HBx可上调肝细胞中髓样分化因子88（Myeloid Differentiation Factor 88，MyD88）的表达，促进NF-κB信号传导和炎症因子的释放，HBx阳性细胞的培养上清液可加速肝星状细胞的活化和胶原分泌，促进肝纤维化进程[11]。此外，HBx通过促进类泛素结构域蛋白7（Ubiquitin-Like Domain-Containing Protein 7，UBXN7）降解，解除UBXN7对NF-κB的负调控，同时激活自噬，增强HBV的复制能力[12]。HBx还可与细胞因子信号传导抑制因子1（Suppressor Of Cytokine Signaling 1，SOCS1）结合，阻止其对p65的泛素化降解，从而激活上皮间质转化（Epithelial-Mesenchymal Transition，EMT）转录因子的转录，增强HCC细胞迁移和侵

袭性[13]。由此可见，HBx可通过多靶点、多机制激活NF-κB通路，形成促炎与促癌的正反馈环境，显著推动HCC的发生发展。

1.1.2 Wnt信号通路

Wnt信号通路是一种在进化上高度保守的细胞通讯机制，在胚胎发育、组织稳态和肿瘤发生中均发挥重要作用。该通路可分为依赖β-连环蛋白（β-catenin）的经典通路和不依赖β-catenin的非经典通路以及Wnt/Ca^{2+}通路，其中Wnt/β-catenin经典通路异常激活在HCC中尤为常见[14]。

HBx通过上调β-catenin和干细胞因子Nanog同源盒基因（Nanog Homeobox，NANOG）的表达，增强HCC干细胞的自我更新和肿瘤启动能力[15]。HBx可与肌球蛋白重链9（Myosin Heavy Chain 9，MYH9）相互作用，激活Wnt/β-catenin信号通路，促进HCC细胞迁移、侵袭和增殖[16]。HBx还可上调转录因子E26特异性序列变异体4（E-Twenty-Six-Specific Sequence Variant 4，ETV4）的表达，进而上调散乱蛋白2（Dishevelled 2，DVL2），协同激活Wnt/β-catenin信号通路，进一步增强HCC细胞迁移和侵袭力[17]。此外，HBx与肽酰–脯氨酰顺反异构酶NIMA相互作用蛋白1（Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1，Pin1）相互作用亦可激活Wnt/β-catenin信号通路。在HepG2.2.15细胞中敲低Pin1表达可显著下调HBV共价闭合环状DNA（covalently closed circular DNA，cccDNA）、前基因组RNA（pre-genomic RNA，pgRNA）、HBeAg和HBsAg水平，表明HBx通过Pin1介导的Wnt/β-catenin信号通路激活，不仅促进HCC进展，也增强HBV的复制能力[18]。综上所述，HBx可通过多种机制协同激活Wnt/β-catenin信号通路，既增强HCC细胞干性和侵袭能力，又为HBV持续感染与复制提供有利环境。

1.1.3 PI3K/AKT信号通路

PI3K/AKT信号通路在细胞周期调控、代谢重编程、存活、迁移和血管生成等多个生理与病理过程中具有核心作用，其异常激活在多种癌症中被频繁观察到[19]。HBx可通过上调DNA甲基转移酶1（DNA Methyltransferase 1，DNMT1）的表达来激活PI3K/AKT信号通路，诱导EMT和炎症反应[20]。HBx还可抑制重要抑癌因子PTEN和叉头框蛋白O3（Forkhead Box Protein O3，FOXO3）的表达，激活PI3K/AKT信号通路，赋予HCC细胞更强的恶性转化潜力及干细胞特性[21-22]。此外，HBx与肌动蛋白丝相关蛋白1样2（Actin Filament-Associated Protein 1-Like 2，AFAP1L2）相互作用并上调其表达，从而激活PI3K/AKT信号通路，促进HCC细胞增殖、迁移和侵袭[23]。HBx激活PI3K/AKT信号通路，可导致CCAAT/增强子结合蛋白β（CCAAT/Enhancer-Binding Protein β，C/EBPβ）与透明质酸介导运动受体（Receptor for Hyaluronan-Mediated Motility，RHAMM）基因启动子区域的分离，解除对RHAMM转录的抑制，进而增强肿瘤细胞的迁移力和侵袭力[24]。总之，HBx可通过多途径激活PI3K/AKT信号通路，推动HCC细胞获得更强的恶性生物学行为和适应性。

1.1.4 MAPK信号通路

MAPK信号通路是细胞响应外界刺激（如炎症、应激、细胞因子）并诱导转录反应的重要信号轴，其主要分支包括ERK、JNK和p38通路。这些分支通路在HCC的增殖、凋亡逃逸、炎症调控和免疫逃逸中发挥关键作用[25]。

ERK常见的亚型包括ERK1（MAPK3）和ERK2（MAPK1），在细胞增殖、存活和分化等信号转导通路中起着重要作用。在HepG2和SMMC-7721细胞中，HBx激活ERK通路，导致p90核糖体S6激酶2（The p90 Ribosomal S6 Kinase 2，RSK2）表达升高，从而促进HCC细胞的增殖[26]。

JNK常见的亚型包括JNK1、JNK2和JNK3，主要响应紫外线和炎症因子等应激信号，调控细胞凋亡和炎症反应。HBx可激活JNK通路，诱导白细胞介素35（Interleukin-35，IL-35）的表达，从而抑制HBV特异性$CD8^+$ T淋巴细胞的功能，促进病毒持续性感染和HBV相关HCC的进展[27]。

P38常见的亚型包括p38α（MAPK14）、p38β（MAPK11）、p38γ（MAPK12）和p38δ（MAPK13），主要参与炎症等应激反应和细胞凋亡。HBx在人肝脏细胞中可显著激活p38信号通路，诱导白细胞介素-6（Interleukin-6，IL-6）、单核细胞趋化蛋白1（Monocyte Chemoattractant Protein，MCP-1）、C-X-C基序趋化因子配体2（C-X-C Motif Chemokine Ligand 2，CXCL2）和高迁移率族蛋白B1（High Mobility Group Box 1，HMGB1）等促炎因子的分泌，从而建立促癌炎性微环境[28]。概括来说，HBx通过激活MAPK通路的多个支路，协调调控HCC细胞的增殖、炎症反应和免疫逃逸，为其恶性行为提供信号支持。

1.2 HBx通过调控非编码RNA促进HCC的发生

早期关于HCC分子机制的研究主要聚焦于编码蛋白的基因突变与表达改变。然而，随着高通量

测序技术的发展，大量非编码RNA被发现参与多种细胞生物过程，并在肿瘤的发生发展中发挥重要调控作用[29]。根据长度与结构差异，非编码RNA可分为长链非编码RNA（long non-coding RNA，lncRNA）、环状RNA（circular RNA，circRNA）、微小RNA（microRNA，miRNA）、小核仁RNA（small nucleolar RNA，snoRNA）以及PIWI相互作用RNA（PIWI interaction RNA，piRNA）等。其中，miRNA、lncRNA和circRNA在HBx介导的HCC发生中的作用尤为引人关注（见图1）。

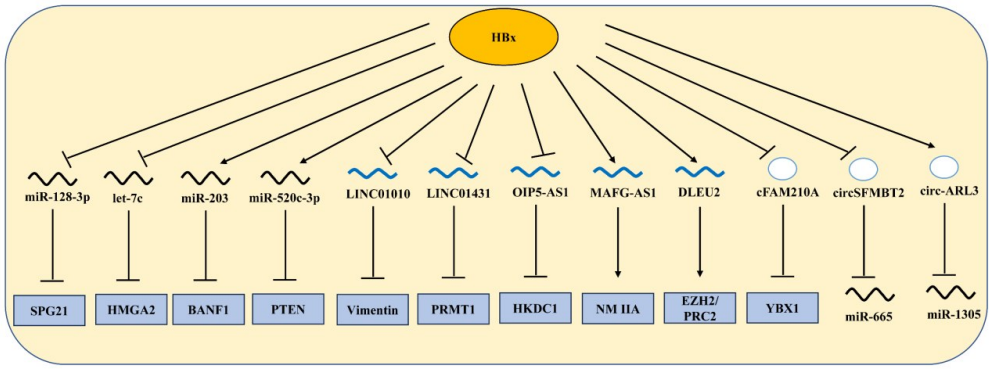


图1　HBx通过调控非编码RNA促进HCC进展的机制

Figure 1　Mechanism by which HBx promotes HCC progression through the regulation of ncRNAs

1.2.1 miRNA

miRNA是一类长度约为19～25个核苷酸的短链RNA，可通过与靶mRNA的3'非翻译区（3' Untranslated Region，3' UTR）的结合，介导mRNA降解或抑制翻译，从而调节基因表达。miRNAs在HCC中可作为肿瘤抑制因子或致癌因子，调节细胞增殖、迁移和侵袭等关键生物学过程[30]。

HBx可通过下调抑癌miRNA的表达促进HCC进展。例如，HBx通过抑制miR-128-3p，解除其对痉挛性截瘫蛋白21（Spastic Paraplegia 21，SPG21）的抑制，进而通过促进瞬时受体电位阳离子通道亚家族M成员7（Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 7，TRPM7）介导的钙内流激活JNK通路，促进HCC的恶性演化[31]。此外，HBx可下调let-7c的表达，诱导高迁移率族蛋白AT-hook 2（High Mobility Group AT-Hook 2，HMGA2）上调，增强HCC细胞的迁移能力[32]。

另一方面，HBx也可通过上调促癌miRNA的表达来促进HCC的进展。在肝细胞中，HBx上调miR-203抑制屏障自整合因子1（Barriers to Autointegration Factor 1，BANF1），从而有利于HBV的复制[33]。同时，HBx通过与转录因子CREB1结合上调miR-520c-3p表达，并抑制其靶基因*PTEN*，增强HCC细胞的迁移力和侵袭力[34]。

1.2.2 lncRNA

lncRNA是长度超过200个核苷酸的非编码RNA，可通过染色质重构、mRNA稳定性调节及竞争性内源RNA（competing endogenous RNA，ceRNA）机制参与肿瘤调控[35]。HBx通过下调多个lncRNA影响HCC细胞的多种恶性表型。例如，HBx下调lncRNA LINC01010的表达，促进波形蛋白（Vimentin）组装，从而增强HCC细胞的增殖、迁移和侵袭能力[36]。HBx通过靶向转录因子锌指结构域和同源框蛋白2（Zinc Fingers and Homeoboxes Protein 2，ZHX2）逃避宿主限制，转录抑制LINC01431的表达。LINC01431与蛋白质精氨酸甲基转移酶1（Protein Arginine Methyltransferase 1，PRMT1）竞争性结合，阻断HBx介导的PRMT1泛素化和降解。因此，LINC01431增加了PRMT1在cccDNA上的占用，导致H4R3me2a修饰增强，减少了cccDNA结合组蛋白的乙酰化，从而抑制了cccDNA的转录[37]。HBx还可通过抑制lncRNA OIP5-AS1表达，升高己糖激酶结构域蛋白1（Hexokinase Domain Component 1，HKDC1）介导的糖酵解水平，推动HCC细胞的增殖和侵袭[38]。

此外，HBx亦可通过上调lncRNA的表达促进HCC的恶性进展。HBx能上调MAF碱性亮氨酸拉链转录因子G（MAF BZIP Transcription Factor G，MAFG）的表达，并稳定非肌球蛋白ⅡA（Non-muscle Myosin ⅡA，NM ⅡA）的表达，诱导促癌lncRNA MAFG-AS1的表达，促进HCC细胞的增殖和迁移[39]。HBx和果蝇*Zeste*基因增强子同源物2（Enhancer of Zeste Homolog 2，EZH2）在lncRNA DLEU2内含子1上共享两个优先结合位点。HBx和DLEU2在cccDNA上的共同募集取代了病毒染色质上的EZH2，从而促进转录和病毒复制。DLEU2-

HBx与靶宿主启动子的关联减轻了EZH2的抑制，并在HBV感染细胞和HBV相关HCC中导致EZH2/多梳抑制复合体2（Polycomb Repressor Complex 2，PRC2）靶基因亚群的转录激活[40]。

1.2.3 circRNA

circRNA是一类具有共价闭环结构的非编码RNA，具有稳定性高、不易被外切酶降解等特点。其主要通过“miRNA海绵”机制与miRNA竞争性结合，从而解除miRNA对靶基因的抑制作用[41-42]。研究表明，HBx通过下调肿瘤抑制性circRNA的表达促进HCC进展。例如，HBx抑制circRNA cFAM210A的表达，促进Y盒结合蛋白1（Y-Box Binding Protein 1，YBX1）磷酸化，从而增强HCC细胞的增殖能力、干细胞特性和致瘤性[43]。此外，circSFMBT2可作为miR-665的海绵，进而上调金属蛋白酶组织抑制剂3（Tissue Inhibitor of Metalloproteinases 3，TIMP3）的表达，抑制HCC转移；而HBx可通过与DExH-box解旋酶9（DExH-Box Helicase 9，DHX9）相互作用抑制circSFMBT2，从而解除对miR-665的抑制，促进HCC细胞的转移和侵袭[44]。

另一方面，HBx也能通过上调促癌circRNA的表达促进HCC的进展。HBx上调甲基转移酶类似蛋白3（Methyltransferase Like 3，METTL3）表达，增加circ-ARL3 m6A修饰。随后，m6A读取器YTH结构域包含蛋白1（YTH Domain Containing 1，YTHDC1）结合到m6A修饰的circ-ARL3上，有利于circ-ARL3的反向剪接。circ-ARL3能够作为miR-1305的海绵，拮抗miR-1305对一系列癌基因的抑制作用，从而促进HBV相关HCC的进展[45]。

1.3 HBx通过调控表观遗传修饰促进HCC的发生

表观遗传修饰（Epigenetic modification）是指在不改变DNA序列的前提下，通过化学修饰方式调控基因表达的一类可逆性机制，主要包括DNA甲基化（DNA methylation）、组蛋白修饰（Histone modification）及染色质重构等。此类修饰广泛参与基因转录、剪接、稳定性与翻译过程的调控，进而影响细胞的功能状态和表型表达，已被证实在肿瘤发生发展中发挥重要作用[46]。HBx通过介导多种表观遗传改变促进HCC的发生和进展。其中，DNA甲基化是一种重要机制。研究表明，HBx可在HepG2细胞中上调DNMT1的表达，进而诱导抑癌基因*p16*启动子区的异常甲基化，抑制其表达，从而推动HCC的发生[47]。在组蛋白修饰方面，HBx可通过调节多种组蛋白酶的表达或活性，影响组蛋白的甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等修饰状态，从而调控染色质构象和靶基因转录活性[48]。这些组蛋白修饰的动态变化可能导致关键癌基因激活或肿瘤抑制基因沉默，促进HCC细胞的异常增殖和侵袭行为。此外，HBx还被发现可通过调节cccDNA的表观遗传状态，影响HBV的转录与复制活性，进一步推动HCC的发展[49]。

综上，HBx通过介导DNA甲基化和组蛋白修饰等多种表观遗传修饰、激活多种肿瘤信号通路以及调控非编码RNA表达，在HCC的起始与进展中扮演关键角色（见图2），为深入理解HBV相关HCC提供了新的研究视角和潜在干预靶点。

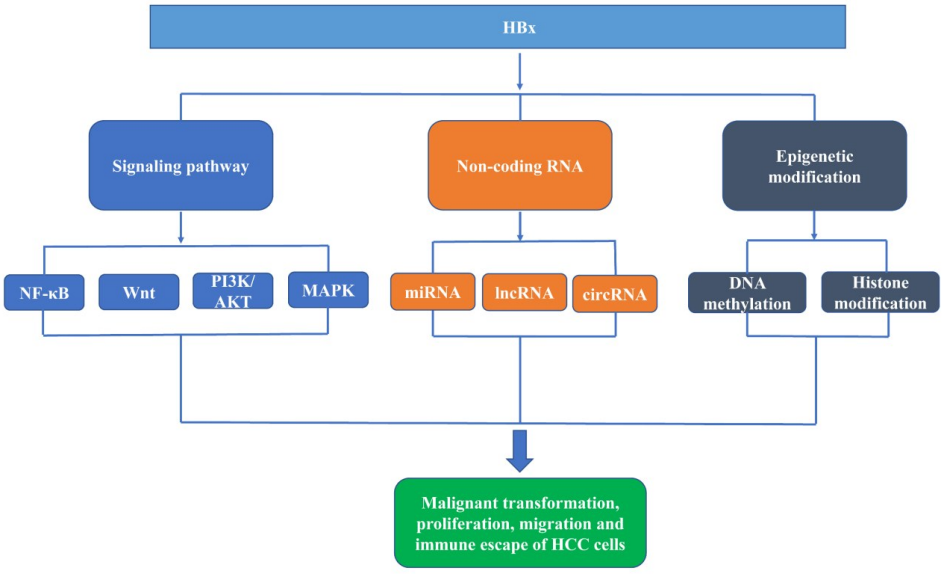


图2 HBx促进HCC进展机制

Figure 2 Mechanisms by which HBx promotes HCC progression

2 HBx在HCC耐药中的作用

肿瘤耐药性是限制治疗效果的主要挑战之一，其机制包括药物外排增加、药物代谢酶基因突变、代谢通路改变、DNA损伤修复增强、癌基因异常激活及表观遗传重编程等[50]。已有研究表明，多个通路如N6-甲基腺苷阅读器异质核核糖核蛋白A2/B1（heterogeneous nuclear Ribonucleoprotein A2/B1，hnRNPA2B1）/核旁斑组装转录本1（Nuclear Paraspeckle Assembly Transcript 1，NEAT1）轴[51]、cGAS-STING/AKT信号通路[52]、Yes相关蛋白/转录增强关联结构域蛋白（Yes-Associated Protein/Transcriptional Enhanced Associate Domain，YAP/TEAD）通路[53]等在其他肿瘤中参与耐药形成。近年来的研究逐渐揭示，HBx通过多种分子机制在HCC耐药性形成中也发挥关键作用（见图3）。

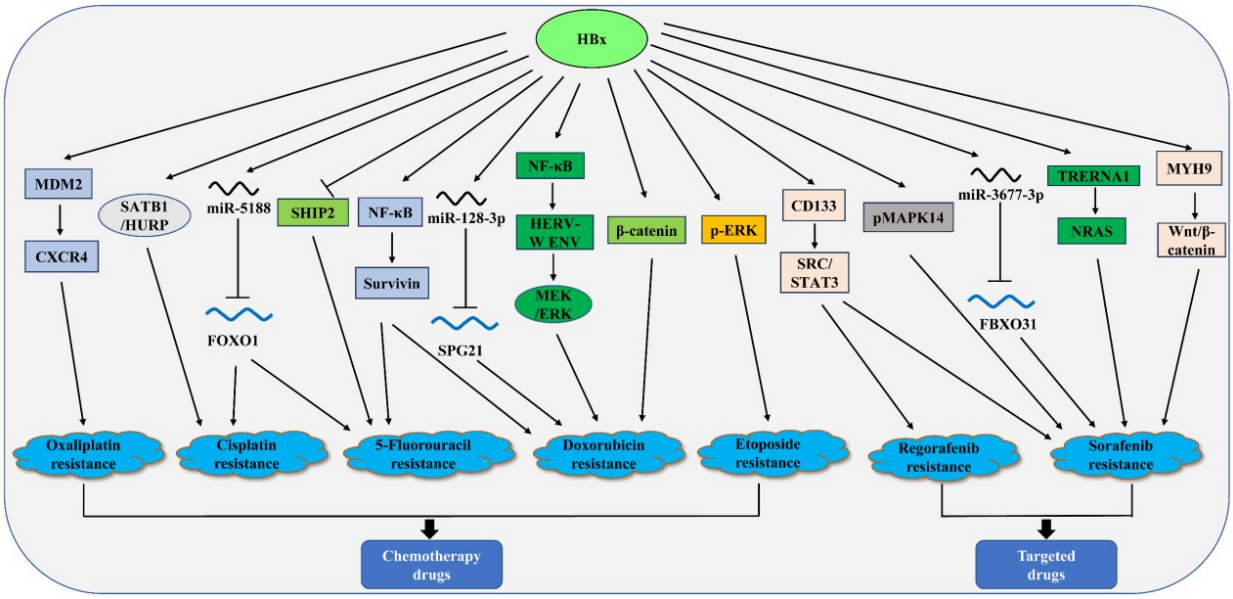


图3 HBx诱导HCC耐药机制

Figure 3 Mechanisms of HBx-induced drug resistance in HCC

2.1 HBx诱导HCC对化疗药物耐药

HBx可通过调控miRNA、信号通路或基因表达，增强HCC细胞对多种化疗药物（Chemotherapy drugs）的耐药性：

2.1.1 多柔比星（Doxorubicin）

HBx通过下调miR-128-3p，解除对SPG21的抑制，进而激活JNK通路，增强HCC细胞对多柔比星耐药[31]。此外，HBx还可激活NF-κB通路，上调人内源性逆转录病毒W家族包膜蛋白（Human Endogenous Retrovirus W Family Envelope Protein，HERV-W ENV）的表达，促进MEK/ERK信号通路活性，进一步增加HCC对多柔比星耐药[54-55]。HBx还通过上调β-catenin的表达，提高HCC细胞对多柔比星的抗性[56]。

2.1.2 顺铂（Cisplatin）

HBx通过上调特异性AT富集序列结合蛋白1（Special AT-Rich Sequence Binding Protein 1，SATB1）和肝癌上调蛋白（Hepatoma Up-Regulated Protein，HURP）的表达，抑制顺铂诱导的细胞凋亡，从而增强HCC化疗耐受性[57]。

2.1.3 5-氟尿嘧啶（5-Fluorouracil，5-FU）

HBx下调磷脂酰肌醇信号调节蛋白含SH2结构域的肌醇5-磷酸酶2（Src Homology 2 Domain-Containing Inositol Phosphatase 2，SHIP2）的表达，降低HCC细胞对5-FU的敏感性[58]。

2.1.4 奥沙利铂（Oxaliplatin）

HBx上调小鼠双微体2同源蛋白（Mouse Double Minute 2 Homolog，MDM2）促进C-X-C趋化因子受体4型（C-X-C Chemokine Receptor Type 4，CXCR4）的表达，进而激活Wnt/β-catenin通路，诱导HCC细胞对奥沙利铂的耐药[59]。

2.1.5 多重耐药

HBx可通过激活NF-κB通路促进生存素（Survivin）的表达，增强HCC细胞对5-FU和多柔比星的多重耐药[60]。此外，HBx亦可促进miR-5188的表达并抑制其下游靶基因叉头框蛋白O1（Forkhead Box Protein O1，FOXO1）的表达，诱导β-catenin的核易位，导致HCC细胞对5-FU和顺铂耐药的联合耐药[61]。

值得注意的是，某些药物组合可逆转HBx介

导的耐药效应。例如，曲古抑菌素A与依托泊苷（Etoposide）联用可通过抑制ERK磷酸化、诱导p53和BH3相互作用域死亡激动剂（BH3-interacting domain death agonist，Bid）从细胞核转位到细胞质，从而增强HBx阳性HCC细胞对化疗的敏感性[62]。

2.2 HBx诱导HCC对靶向药物耐药

HBx在HCC对多种靶向药物（Targeted drugs），尤其是索拉非尼（Sorafenib）和瑞戈非尼（Regorafenib）耐药形成中也扮演重要角色：

2.2.1 索拉非尼

HBx通过上调miR-3677-3p，抑制其靶基因F框蛋白31（F-Box Protein 31，FBXO31）的表达，减少叉头框蛋白M1（Forkhead Box Protein M1，FOXM1）的泛素化降解，增强HCC细胞对索拉菲尼的耐受性[63]。HBx还可诱导MAPK14的磷酸化增加，促进HCC细胞获得对索拉菲尼的适应性[64]。HBx亦可通过上调转录调控长链非编码RNA 1（Transcriptional Regulatory Long Non-Coding RNA 1，TRERNA1）的表达，促进神经母细胞瘤RAS病毒癌基因同源物（Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog，NRAS）上调，进而增强HCC细胞对索拉菲尼的耐药性[65]。此外，HBx还可通过MYH9介导的Wnt/β-catenin通路激活及其下游致癌信号传导，诱导HCC对索拉菲尼耐药[16]。

2.2.2 多重耐药

HBx通过上调CD133激活SRC/STAT3信号通路，从而提高HCC细胞对索拉菲尼和瑞戈非尼的广谱耐药能力[6]。

3 结论与展望

HBx作为HBV编码的重要多功能性调节蛋白，广泛参与HCC的发生与进展。HBx通过激活NF-κB、Wnt、PI3K/AKT和MAPK等多条肿瘤相关信号通路，以及调控非编码RNA表达和表观遗传修饰，系统性地推动肝细胞的恶性转化、增殖、迁移与免疫逃逸。

在治疗层面，尽管化疗、靶向药物如多柔比星、顺铂、索拉非尼和瑞戈非尼等被广泛用于晚期HCC的临床治疗，但耐药问题依然普遍存在，严重限制了治疗效果和患者预后。现有证据显示，HBx通过调控miRNA表达、上游激酶活化、转录因子稳定性及肿瘤干性维持等多种机制介导HCC细胞的多药耐药性，成为驱动HCC耐药的重要分子因素。

综上所述，HBx不仅是HCC发生发展的关键致癌因子，也在耐药机制中发挥着核心作用。未来研究应进一步聚焦于HBx调控网络中关键靶点的深入解析，特别是其在转录调控（Transcriptional regulation）、RNA修饰（RNA modifications）、蛋白互作（Protein-protein interaction）和免疫微环境重塑（Immune microenvironment remodeling）中的作用机制（见图4）。同时，靶向HBx相关通路的小分子抑制剂、核酸药物或蛋白-蛋白互作阻断剂等新型疗法有望成为克服HCC耐药、提高治疗响

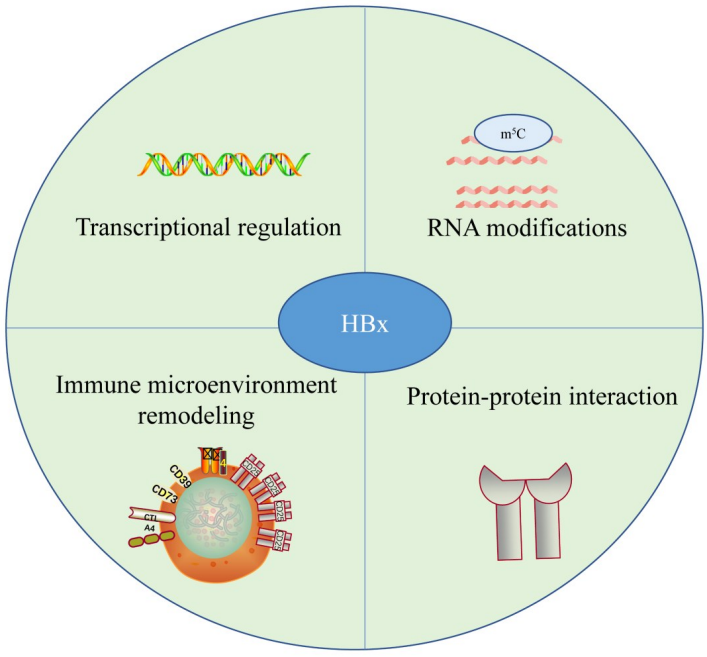


图4 HBx调控网络的核心节点

Figure 4 Key nodes in HBx-centered regulatory network

应率的重要策略，为HBV相关HCC患者带来更具前景的精准治疗方案。

参考文献

[1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.

[2] LI D, HAMADALNIL Y, TU T. Hepatitis B viral protein HBx: Roles in viral replication and hepatocarcinogenesis [J]. Viruses, 2024, 16(9): 1361.

[3] WEI W, HUANG W, PAN Y, et al. Functional switch of viral protein HBx on cell apoptosis, transformation, and tumorigenesis in association with oncoprotein Ras[J]. Cancer Lett, 2006, 244(1): 119-128.

[4] KUMAR V. HBx protein as a therapeutic target for functional cure of hepatitis B virus infection[J]. Virology, 2025, 604: 110438.

[5] PRIETO C, MONTECINOS J, JIMENEZ G, et al. Phosphorylation of phylogenetically conserved amino acid residues confines HBx within different cell compartments of human hepatocarcinoma cells[J]. Molecules, 2021, 26(5): 1254.

[6] JIN X, DONG H, WANG J, et al. HBx facilitates drug resistance in hepatocellular carcinoma via CD133-regulated self-renewal of liver cancer stem cells[J]. J Clin Transl Hepatol, 2025, 13(1): 15-24.

[7] PANDEY P, LAKHANPAL S, MAHMOOD D, et al. An updated review summarizing the anticancer potential of flavonoids via targeting NF-kB pathway[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1513422.

[8] CHEN L, LIN X, LEI Y, et al. Aerobic glycolysis enhances HBx-initiated hepatocellular carcinogenesis via NF - kappaBp65 / HK2 signalling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 329.

[9] LIU Y, ZHANG J, ZHAI Z, et al. Upregulated PrP(C) by HBx enhances NF-kappaB signal via liquid-liquid phase separation to advance liver cancer[J]. NPJ Precis Oncol, 2024, 8(1): 211.

[10] SUEHIRO Y, TSUGE M, KURIHARA M, et al. Hepatitis B virus (HBV) upregulates TRAIL-R3 expression in hepatocytes resulting in escape from both cell apoptosis and suppression of HBV replication by TRAIL[J]. J Infect Dis, 2023, 227(5): 686-695.

[11] YE Y, SHI Y, WEI Z, et al. SIGIRR suppresses hepatitis B virus X protein-induced chronic inflammation in hepatocytes[J]. Gene, 2024, 928: 148768.

[12] YUAN S, XU J, WANG M, et al. HBV X protein induces degradation of UBXN7, a novel negative regulator of NF-kappaB signaling, to promote HBV replication[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2023, 15(1): 179-195.

[13] KANG I, KIM J A, KIM J, et al. Hepatitis B virus X protein promotes epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells by regulating SOCS1[J]. BMB Rep, 2022, 55(5): 220-225.

[14] DING Y, CHEN Q. Wnt/beta-catenin signaling pathway: An attractive potential therapeutic target in osteosarcoma [J]. Front Oncol, 2024, 14: 1456959.

[15] NAKAGAWA C, KADLERA N M, HERNANDEZ J C, et al. β - CATENIN stabilizes HIF2 through lncRNA and inhibits intravenous immunoglobulin immunotherapy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1204907.

[16] LIN X, LI A M, LI Y H, et al. Silencing MYH9 blocks HBx - induced GSK3beta ubiquitination and degradation to inhibit tumor stemness in hepatocellular carcinoma[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 13.

[17] ZHENG C, LIU M, GE Y, et al. HBx increases chromatin accessibility and ETV4 expression to regulate dishevelled-2 and promote HCC progression[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(2): 116.

[18] ZHOU Q, YAN L, XU B, et al. Screening of the HBx transactivation domain interacting proteins and the function of interactor Pin1 in HBV replication[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 14176.

[19] TIAN L Y, SMIT D J, JUCKER M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2652.

[20] GUAN H, ZHU N, TANG G, et al. DNA methyltransferase 1 knockdown reverses PTEN and VDR by mediating demethylation of promoter and protects against renal injuries in hepatitis B virus-associated glomerulonephritis [J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 98.

[21] NIU L J, HUANG T, WANG L, et al. HBX suppresses PTEN to promote the malignant progression of hepatocellular carcinoma through mi-R155 activation[J]. Ann Hepatol, 2022, 27(3): 100688.

[22] CHEN Q, YANG S B, ZHANG Y W, et al. miR-3682-3p directly targets FOXO3 and stimulates tumor stemness in hepatocellular carcinoma via a positive feedback loop involving FOXO3 / PI3K / AKT / c-Myc[J]. World J Stem Cells, 2022, 14(7): 539-555.

[23] HUANG C, LIU W, ZHAO X, et al. Downregulation of HBx restrains proliferation, migration, and invasion of HepG2 cells[J]. Anal Cell Pathol (Amst), 2021, 2021: 6615979.

[24] LIU Y C, LU L F, LI C J, et al. Hepatitis B virus X protein induces RHAMM-dependent motility in hepatocellular carcinoma cells via PI3K-Akt-Oct-1 signaling[J]. Mol Cancer Res, 2020, 18(3): 375-389.

[25] MOON H, RO S W. MAPK / ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Cancers (Basel), 2021, 13

(12): 3026.

[26] HAN N, ZHANG Q, TANG X, et al. Hepatitis B virus X protein modulates p90 ribosomal S6 kinase 2 by ERK to promote growth of hepatoma cells[J]. Viruses, 2023, 15 (5): 1182.

[27] LI X, ZHU Q, YE B, et al. JNK/c-Jun pathway activation is essential for HBx-induced IL-35 elevation to promote persistent HBV infection[J]. J Clin Lab Anal, 2023, 37 (5): e24860.

[28] HE T, ZHANG N, WANG L, et al. GPR43 regulates HBV X protein (HBx)-induced inflammatory response in human LO(2) hepatocytes[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123: 109737.

[29] YAN H, BU P. Non-coding RNA in cancer[J]. Essays Biochem, 2021, 65(4): 625-639.

[30] OURA K, MORISHITA A, MASAKI T. Molecular and functional roles of microRNAs in the progression of hepatocellular carcinoma-a review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 8362.

[31] ZHOU P, YAO W, LIU L, et al. SPG21, a potential oncogene targeted by miR-128-3p, amplifies HBx-induced carcinogenesis and chemoresistance via activation of TRPM7-mediated JNK pathway in hepatocellular carcinoma [J]. Cell Oncol (Dordr), 2024, 47(5): 1757-1778.

[32] WU C S, CHIEN Y C, YEN C J, et al. EZH2-mediated epigenetic silencing of tumor-suppressive let-7c/miR-99a cluster by hepatitis B virus X antigen enhances hepatocellular carcinoma progression and metastasis[J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 199.

[33] MISHRA A K, HOSSAIN M M, SATA T N, et al. Hepatitis B virus X protein inhibits the expression of barrier to autointegration factor1 via upregulating miR-203 expression in hepatic cells[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(1): e0123522.

[34] LIU Y, WANG J, CHEN J, et al. Upregulation of miR-520c-3p via hepatitis B virus drives hepatocellular migration and invasion by the PTEN/AKT/NF-kappaB axis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 29: 47-63.

[35] WANG Z, LI N, CAI P, et al. Mechanism of HBx carcinogenesis interaction with non-coding RNA in hepatocellular carcinoma[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1249198.

[36] GAN L, SHANGGUAN Q, ZHANG F, et al. HBV HBx-downregulated lncRNA LINC01010 attenuates cell proliferation by interacting with vimentin[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12497.

[37] SUN Y, TENG Y, WANG L, et al. LINC01431 promotes histone H4R3 methylation to impede HBV covalently closed circular DNA transcription by stabilizing PRMT1 [J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(16): e2103135.

[38] SHI F, JIANG J, WANG B, et al. Hepatitis B virus X protein promotes tumor glycolysis by downregulating lncRNA OIP5-AS1 / HKDC1 in HCC[J]. Cell Signal, 2024, 119: 111183.

[39] ZHANG F, LI Y, GAN L, et al. HBx-upregulated MAFG-AS1 promotes cell proliferation and migration of hepatoma cells by enhancing MAFG expression and stabilizing nonmuscle myosin IIA[J]. FASEB J, 2021, 35(5): e21529.

[40] SALERNO D, CHIODO L, ALFANO V, et al. Hepatitis B protein HBx binds the DLEU2 lncRNA to sustain cccDNA and host cancer-related gene transcription[J]. Gut, 2020, 69(11): 2016-2024.

[41] SHEN H, LIU B, XU J, et al. Circular RNAs: Characteristics, biogenesis, mechanisms and functions in liver cancer[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 134.

[42] JARLSTAD O M, S Kristensen L. Circular RNAs as microRNA sponges: Evidence and controversies[J]. Essays Biochem, 2021, 65(4): 685-696.

[43] YU J, LI W, HOU G J, et al. Circular RNA cFAM210A, degradable by HBx, inhibits HCC tumorigenesis by suppressing YBX1 transactivation[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(11): 2390-2401.

[44] LIU H, YAN Y, LIN J, et al. Circular RNA circSFMBT2 downregulation by HBx promotes hepatocellular carcinoma metastasis via the miR-665 / TIMP3 axis[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 29: 788-802.

[45] RAO X, LAI L, LI X, et al. N6-methyladenosine modification of circular RNA circ-ARL3 facilitates Hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma via sponging miR-1305[J]. IUBMB Life, 2021, 73(2): 408-417.

[46] ZHANG Y, CAO W, WANG S, et al. Epigenetic modification of hepatitis B virus infection and related hepatocellular carcinoma[J]. Virulence, 2024, 15(1): 2421231.

[47] GAN W, KANG Y, WU Y, 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.

[48] YANG L, ZOU T, CHEN Y, et al. Hepatitis B virus X protein mediated epigenetic alterations in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2022, 16(4): 741-754.

[49] NAULLY P G, TAN M I, AGUSTININGSIH A, et al. cccDNA epigenetic regulator as target for therapeutical vaccine development against hepatitis B[J]. Ann Hepatol, 2024, 30(1): 101533.

[50] BUKOWSKI K, KCIUK M, KONTEK R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3233.

[51] WANG J, ZHANG J, LIU H, et al. N6-methyladenosine reader hnRNPA2B1 recognizes and stabilizes NEAT1 to

（下转第65页）