

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.10.036

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250731.1657.010\(2025-07-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250731.1657.010(2025-07-31))

RNA 结合蛋白在 HBV 相关性肝细胞癌发生中分子 调控机制的研究进展^{*}

许立业¹, 黄建钊^{2△}

(贵州医科大学;1. 临床医学院;2. 研究生院, 贵阳 550004)

[摘要] 肝细胞癌(HCC)具有高发病率与不良预后的特点,其中 HBV 感染是其主要病因之一。HBV 相关性 HCC 占全部 HCC 患者的 70%~80%。除手术切除外,分子生物治疗在 HCC 治疗中的地位日益突出。近年来,随着 RNA 及 RNA 结合蛋白(RBPs)研究技术的不断创新,越来越多的研究表明,RBPs 在 HCC 的发生中发挥关键调控作用。此外,RBPs 也参与免疫系统的发育与功能调节,并逐渐成为恶性肿瘤及自身免疫疾病新型治疗策略的研究焦点。该文旨在综述 RBPs 在 HBV 相关性 HCC 发生中的分子调控机制。

[关键词] 乙肝相关性肝细胞癌;RNA 结合蛋白;乙型肝炎;肝硬化;生物治疗

[中图法分类号] R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)10-2443-05

Research progress on molecular regulatory mechanism of RNA-binding proteins in HBV-related hepatocellular carcinogenesis^{*}

XU Liye¹, HUANG Jianzhao^{2△}(1. Clinical Medical College;2. Graduate School, Guizhou Medical
University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] Hepatocellular carcinoma (HCC) is characterized by high incidence and poor prognosis. Hepatitis B virus (HBV) infection is one of its primary causes, with HBV-related HCC accounting for 70%–80% of all HCC cases. In addition to surgical resection, molecular biological therapy is increasingly important in HCC treatment. Recent advances in research technologies have led to growing evidence demonstrating that RNA-binding proteins (RBPs) play critical regulatory roles in HCC pathogenesis. Furthermore, RBPs participate in the development and functional regulation of the immune system. Consequently, they are emerging as a focal point for novel therapeutic strategies in malignancies and autoimmune diseases. This review aimed to summarize the molecular regulatory mechanisms of RBPs in the pathogenesis of HBV-associated HCC.

[Key words] HBV-related hepatocellular carcinoma; RNA-binding proteins; hepatitis B; liver cirrhosis; biotherapy

HBV 感染是导致肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生的主要原因之一。尽管乙型肝炎疫苗的广泛使用在一定程度上降低了 HBV 感染率,但全球仍有约 2.96 亿慢性 HBV 感染者,每年新增感染超过 150 万例^[1]。慢性 HBV 感染常导致肝纤维化、肝硬化,最终可能发展为 HCC。HCC 是全球最常见的肝癌类型,其发病率和病死率均居高不下。近年来,RNA 结合蛋白(RNA-binding proteins, RBPs)在肿瘤发生、发展中的作用逐渐受到关注,其通过调节 RNA 的剪接、定位、运输和稳定性,参与多种生物学过程^[2]。在 HBV 相关性 HCC 中,RBPs 与病毒蛋白的相互作用及对宿主基因表达的调控可能在 HCC 的

发生、发展中发挥重要作用^[3]。多种 RBPs 在 HCC 组织中的表达与肿瘤的侵袭、转移和预后密切相关^[4]。然而,RBPs 与 HBV 相关性 HCC 发生分子机制之间的关系仍不完全清楚。深入研究这一作用机制,不仅有助于揭示 HBV 诱导 HCC 的分子基础,还可能为 HCC 的早期诊断和治疗提供新的靶点。因此,本文将对 RBPs 在 HBV 相关性 HCC 发生中的分子调控机制做一综述。

1 概 述

我国超过 70% 的 HCC 由 HBV 肝炎进展而来,在诸多导致 HCC 的多种危险因素中,最常见的是慢性 HBV 感染。HBV 阳性在我国 HCC 患者中占比高

^{*} 基金项目:贵州省人民医院科研基金项目(GZSYBS2022203)。

[△] 通信作者, E-mail: huangjzgz@126.com。

达 85%^[5],从 HBV 发展到 HCC 是一个涉及 DNA、RNA、蛋白相互影响且多阶段、多因素共同作用的复杂过程^[6]。HCC 作为一种高异质性的肿瘤,其发生的显性驱动因素并不明确,但目前已有研究证明在 HBV 到 HCC 的发展过程中,RBPs 在分子水平上起重要作用,甚至是主导作用^[7]。

RBPs 在许多 RNA 转录、加工、运输、翻译及稳定性调控等过程中至关重要,且是细胞稳态的关键调节因子,其失调与多种人类疾病相关,包括肌肉萎缩、神经系统疾病及癌症^[8-9],这些改变也逐渐被证明发生在 HBV 相关性 HCC 发展的各个阶段,包括炎症反应、脂肪变性、纤维化、肝硬化、早期 HCC^[10]。最具说服力的是在 HBV 相关性 HCC 患者的肝组织中,可检测到 HBV DNA 在 80%~90% 的癌细胞中被整合到宿主基因中^[11-13]。RBPs 是一组多样化的蛋白,包含用于结合 RNA 分子的特定结构基序或结构域,这种整合作用通过 RBPs 直接介导病毒核酸调节模式识别受体来调节宿主-病毒相互作用的功能,通过区分自身核酸和病毒核酸来触发快速而有效的抗病毒先天免疫反应,这种机制对于开发针对病毒感染的新型疗法有巨大前景。在疾病过程中 RBPs 作用的分子机制可能因疾病发展阶段而异,包括 HCC 相关基因的插入诱变、染色体不稳定的诱导及病毒蛋白的持续表达,在每个阶段都有不同的 RBPs 作为催化剂从而影响其速度和质量,这些机制不仅为肿瘤的发生提供有利条件,也加剧了 HCC 的异质性,提升携带 HBV DNA 整合的肝细胞的存活率^[14-15]。

RBPs 大部分是在转录后水平上调控基因表达,这种调控在所有真核细胞中起着至关重要的作用,而该调控主要受 RBPs 家族影响,其中最主要的机制就是正反馈与负反馈调节机制^[16-18]。通过影响 mRNA 的剪接、稳定性、运输和翻译等过程,来减少蛋白的合成或促进 mRNA 的翻译,进而影响癌基因和抑癌基因的表达,还通过异常表达或活性变化促进肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和耐药性^[19-21],也通过调控非编码 RNA(如长链非编码 RNA、环状 RNA)的表达,影响肿瘤微环境中的细胞间通信和信号传导。已有研究表明这些机制也是 HBV 相关性 HCC 肿瘤异质性和转移机制的分子基础^[22-23]。

2 肝炎期 RBPs 调控情况

在宿主初次感染 HBV 时,病毒通过诱导炎症微环境使肝细胞持续损伤,在这个过程中,肝炎活跃期与非活跃期反复交替发生,形成慢性感染导致肝脏逐步丧失正常肝细胞生理周期,从而发生肝脏异常增殖导致纤维化^[24-25],在此过程中,宿主细胞中的 RBPs 通过与 HBV 核心蛋白相互作用调节 HBV 的生物学特性,或靶向病毒 RNA 来调节表达^[26],这种调节极

不稳定,可能导致宿主基因表达调控异常,激活原癌基因或抑制抑癌基因。如剪接因子(serine/arginine-rich splicing factor,SRSF)10 的去磷酸化形式可以明显降低 HBV RNA 的合成/积累,从而抑制病毒的复制。为了识别潜在的 HCC 相互作用蛋白机制,国外使用分化的人肝细胞系 dHepaRG 进行基于质谱的无标记定量蛋白质组学,然后进行基因本体分析^[27],结果发现大量 SRSF10 是剪接所必需的 SR 蛋白家族的成员,在磷酸化和去磷酸化中都被激活剪接或成为通用剪接剂,而 RBPs 的调控异常导致 SRSF10 的表达异常,从而无法限制病毒的复制。此外,RBPs 在肝脏的脂质代谢中也发挥了关键作用,S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine,SAM)是生物体内最重要的甲基供体之一,参与多种甲基化反应,包括对 DNA、RNA、蛋白等的甲基化修饰。SAM 依赖型甲基转移酶可以将 SAM 上的甲基转移到 RNA 分子上,从而影响 RNA 的结构和功能,高浓度的 SAM 可以抑制某些 RBPs 的活性,而低浓度 RBPs 则可能促进 SAM 的表达或活性,再通过甲基化磷脂来维持肝脂质稳态,其表达水平的改变已被证明对非酒精性脂肪性肝病的发展有影响,且肝脏的炎性变与脂肪变在一些情况下同时存在^[28-29]。

除了直接与 HBV 相互作用促进肝炎发病机制外,RBPs 还可以通过 RNA 干扰调节 mRNA 来促进这一恶性过程^[30-31],这一过程还与 HBV 相关性 HCC 的发展相关^[32]。与此同时,RBPs 对 HBV 的调节可诱导侵袭性 HCC 的肿瘤表型和不良生存^[33],这与临床中肝炎发展至 HCC 的时间有关。

3 肝硬化期 RBPs 调控情况

我国最常见的肝硬化类型为门脉性肝硬化,其次为坏死性肝硬化,引起这两种肝硬化的最主要原因为病毒性肝硬化,尤其是乙型肝炎^[34]。目前肝硬化的唯一有效治疗就是肝移植,但由于器官短缺、移植物抗体反应,肝硬化的治疗仍然是一个难题。随着肝硬化的发展,其中约 20% 演变为 HCC,且随着时间的进展发生率会逐渐提高^[35]。HBV 肝硬化是 HBV 对肝细胞反复损伤使肝细胞发生纤维化及其终末期的结果,是肝脏慢性损伤的普遍反应,具体取决于肝损伤的类型和程度、潜在的肝脏疾病、肝脏再生的能力^[36],HBV 肝硬化的发展还与 HCC 的发生风险呈正相关^[37]。

肝纤维化是细胞外基质合成和降解不平衡的结果。在正常肝脏中,细胞外基质是一种高度动态的基质,在合成和降解之间具有精确调节的平衡,随着肝脏持续损伤,肝脏细胞外基质的数量和质量都会因为该基质的破坏和纤维状蛋白胶原蛋白的替代而改变^[38]。随着肝纤维化可能发展为肝硬化,RBPs 通过

影响相关 mRNA 的稳定性和翻译效率来调控细胞因子的表达,从而影响肝脏的缺血再灌注损伤和纤维化。最近的文献发现 1 种名为 RRP1 的 RBPs,通过与非编码 RNA 或其他蛋白相互作用来调节细胞因子表达,包括转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)、肿瘤坏死因子- α 、IL-1、IL-6、IL-10、干扰素-c29,这些因子通过 RBPs 诱导基因与蛋白的相互作用介导炎症和纤维化的信号传导^[39]。

肝星状细胞激活的启动受到可溶性因子的刺激, RBPs 通过增加炎症通路和纤维化相关基因的 mRNA 稳定性,促进肝星状细胞激活和肝纤维化^[40]。其主要通过 3 种 RBPs 介导的机制影响肝星状细胞:(1) TGF- β 信号通路。胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3(insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3, IGF2BP3)是一种 RBPs,已被证实是 TGF- β 信号通路的效应因子和靶标。IGF2BP3 的敲低可以减少 TGF- β 对肝星状细胞激活的影响,而 TGF- β 信号通路的抑制则通过 mRNA 依赖机制诱导 IGF2BP3 的表达。(2)代谢重编程。肝星状细胞在激活过程中发生一系列代谢变化,细胞质多聚腺苷酸化元件结合蛋白 4(cytoplasmic polyadenylation element binding protein 4, CPEB4)、人抗原 R(human antigen R, HuR)、三结构域蛋白 36(tristetraprolin, TTP)等 RBPs 可以调节相关 mRNA 的稳定性和翻译效率,影响肝星状细胞的代谢过程。(3)泛素化。HuR 通过与含盘状结构域、CUB 和 LCCL 结构域的蛋白 2(discoidin, CUB and LCCL domain-containing protein 2, DCBLD2)相互作用,增强 STIP1 同源和 U 盒包含蛋白 1(STIP1 homology and U-box containing protein 1, STUB1)的表达,促进帕金森病相关去糖酶 7(parkinsonism associated deglycase 7, PARK7)的泛素化,从而在肝星状细胞中诱导铁死亡,减轻肝纤维化。这些信号的传导通路和机制都与 RBPs 对信号传导的激活有着直接相关,且有证据表明 RBPs 通过这些通路和机制作用于促炎细胞因子来调节肝星状细胞的功能^[41-42]。

4 肝癌期 RBPs 调控情况

虽然目前没有绝对的证据证明我国大多数 HCC 患者遵循乙型肝炎-脂肪肝-肝硬化-HCC 这一发展而来,但由乙型肝炎介导的 HCC 发生与 RBPs 的相互关系已经是共识。RBPs 在 HBV 相关性 HCC 发生的分子机制主要通过转录调控、选择性剪接、替代性聚腺苷酸化、调节 mRNA 稳定性等多种方式进行影响^[43],这说明 RBPs 作用在 HBV 相关性 HCC 发生、发展的各个阶段和时期,且扮演多种角色。

RBPs 可以调控 HBV RNA 的复制,从而降低 HBV DNA 水平,而 HBV DNA 的复制与肝硬化的进

展及 HCC 的侵袭有直接关系^[44]。此外, RBPs 在 HCC 中高表达,并通过调控癌相关剪接变体的表达促进肿瘤发生,这种调控机制在一定程度上也会促进 HCC 的细胞增殖和侵袭^[45]。RBPs 还可通过调节 mRNA 稳定性及调控长链非编码 RNA,激活 RBPs 介导的信号通路来促进 HCC 的转移^[46]。

在 HBV 相关性 HCC 中, RBPs 也通过调控选择性剪接在 HCC 发生、发展中发挥重要作用,其中 SRSF2 主要参与前 mRNA 的选择性剪接过程^[47],其在肝细胞中的失活会导致急性肝衰竭或早期死亡^[48-49]。同时, HBV 感染可导致 SRSF2 表达水平下降,进而促进增殖细胞核抗原相关因子(proliferating cell nuclear antigen clamp associated factor, PCNA)外显子 3 的包含,导致对索拉非尼产生耐药,而 SRSF10 表达上调会加速 HCC 的发生^[50]。此外, SRSF3 通过多种机制促进 HCC 进展,如蛋白磷酸酶, Mg^{2+}/Mn^{2+} 依赖性 1G(protein phosphatase, Mg^{2+}/Mn^{2+} dependent 1G, PPM1G)在肝细胞中的高表达导致 SRSF2 去磷酸化,这一过程改变了 SRSF3 的活性状态,进而失去 SRSF3 的肿瘤抑制功能^[51]。SRSF3 还可以通过去磷酸化进一步导致其靶基因[如卷曲螺旋结构域包含蛋白 50(coiled-coil domain containing protein 50, CCDC50)]的选择性剪接异常,在 HCC 中, CCDC50 通过调控选择性剪接和溶酶体稳态促进肿瘤进展。SRSF3 直接结合 CCDC50 的前 mRNA,诱导其选择性剪接,维持其在细胞质中的稳定性,从而通过 Ras/Foxo4 信号通路促进 HBV 相关性 HCC 的发生^[52]。这些机制所引导的靶点还可与抗程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)药物联合运用提高 HCC 对抗 PD-1 治疗的敏感性^[53]。类似的 RBPs 还有很多,且在其他肿瘤类型上也表现出复杂的相关性。

5 小结与展望

RBPs 在 HBV 相关性 HCC 的发生、发展中发挥着重要的分子调控作用,通过深入研究 RBPs 的作用机制,可为 HCC 的早期诊断、预后评估和靶向治疗提供新的思路和策略。RBPs 是一种广泛的核蛋白家族,未来有望在临床中设计一种小分子抑制剂,特异性靶向和抑制过度活跃的 RBPs。此外, RNA 干扰技术(如 siRNA)可以用于特异性降解 RBPs 的 mRNA,控制其表达,从而抑制 HCC 的细胞增殖、迁移和侵袭。此外,通过联合治疗策略,如抗 claudin 蛋白(CLDN)1 和抗 CLDN6 单克隆抗体可以抑制肿瘤生长,并与索拉非尼等药物联合使用,发挥协同抗癌效果;也有临床研究发现,射频消融联合关键靶点干预可以提高治疗效果^[54]。

鉴于 RBPs 在 HCC 发生、发展中的特殊作用,以

RBP 为引导,未来有潜力发展出以此为基础的各种个体化诊疗方案,结合 RBP 与其他组学数据(如基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学)使医疗更精准化。RBP 可以作为肿瘤治疗的靶点,用于肿瘤患者靶向药物治疗,尤其是生物治疗。同时,因 RBP 对肿瘤标志性特征及肿瘤免疫微环境产生的重要影响,其还可用于肿瘤的鉴别诊断及预后判断。因此,对 RBP 的进一步探索将推动 RBP 相关研究的临床转化,为 HCC 生物治疗开启新篇章。

参考文献

[1] 中华医学会感染病学分会,中华医学会肝病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(12):938-961.

[2] CHANG M H,YOU S L,CHEN C J,et al. Long-term effects of hepatitis B immunization of infants in preventing liver cancer[J]. Gastroenterology, 2016,151(3):472-480.

[3] SHEN C,JIANG X,LI M,et al. Hepatitis virus and hepatocellular carcinoma: recent advances [J]. Cancers,2023,15(2):533.

[4] LI Y T,WU H L,LIU C J. Molecular mechanisms and animal models of HBV-related hepatocellular carcinoma: with emphasis on metastatic tumor antigen 1[J]. Int J Mol Sci,2021, 22(17):9380.

[5] LLOVET J M,KELLEY R K,VILLANUEVA A,et al. Hepatocellular carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers,2021,7(1):6.

[6] HUANG Z,ZHOU J K,PENG Y,et al. The role of long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer,2020,19(1):77.

[7] ZHOU Y J,YANG M L,HE X,et al. RNA-binding protein RPS7 promotes hepatocellular carcinoma progression via LOXL2-dependent activation of ITGB1/FAK/SRC signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res,2024,43(1):45.

[8] KELAINI S,CHAN C,CORNELIUS V A,et al. RNA-binding proteins hold key roles in function,dysfunction,and disease[J]. Biology, 2021,10(5):366.

[9] WANG Z L,LI B,LUO Y X,et al. Comprehensive genomic characterization of RNA-binding proteins across human cancers[J]. Cell Rep, 2018,22(1):286-298.

[10] YANG L,ZHANG Z,YAO X,et al. HNRNPL fa-

cilitates ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells by promoting S100A9 expression[J]. Transl Oncol,2024,43:101908.

[11] LI C L,HSU C L,LIN Y Y,et al. HBV DNA integration and somatic mutations in HCC patients with HBV-HCV dual infection reveals profiles intermediate between HBV- and HCV-related HCC[J]. J Biomed Sci,2025,32(1):2.

[12] CHENG C L,LIN Y Y,HSU C L,et al. Unraveling the role of hepatitis B virus DNA integration in B-cell lymphomagenesis[J]. Br J Cancer,2024,131(6):996-1004.

[13] LIN S Y,ZHANG A,LIAN J,et al. Recurrent HBV integration targets as potential drivers in hepatocellular carcinoma [J]. Cells, 2021, 10 (6):1294.

[14] YE H S H,LI C L,LIN Y Y,et al. Hepatitis B virus DNA integration drives carcinogenesis and provides a new biomarker for HBV-related HCC [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2023,15(4):921-929.

[15] GIOSA D,LOMBARDO D,MUSOLINO C,et al. Mitochondrial DNA is a target of HBV integration[J]. Commun Biol,2023,6(1):684.

[16] 黄怡可,王天楹,陈双,等. RNA 结合蛋白 AUF1 在炎症相关因子 mRNA 调控中发挥多效作用 [J]. 国际免疫学杂志,2020,43(6):697-702.

[17] QIAN Z,LIANG J,HUANG R,et al. HBV integrations reshaping genomic structures promote hepatocellular carcinoma[J]. Gut, 2024, 73(7):1169-1182.

[18] KHOROSHKIN M,BUYAN A,DODEL M,et al. Systematic identification of post-transcriptional regulatory modules[J]. Nat Commun, 2024,15(1):7872.

[19] ZHANG N,WANG X,LI Y,et al. Mechanisms and therapeutic implications of gene expression regulation by circRNA-protein interactions in cancer[J]. Commun Biol,2025,8(1):77.

[20] SUN J,WANG S,PENG S,et al. RBM24 regulates apoptosis rates by modulating global transcriptome profile in CAL27 cells[J]. Sci Rep, 2025,15(1):12069.

[21] WANG S,SUN Z,LEI Z,et al. RNA-binding proteins and cancer metastasis[J]. Semin Cancer Biol, 2022,86(2):748-768.

[22] LI H C,YANG C H,LO S Y. Long noncoding

- RNAs in hepatitis B virus replication and oncogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(25):2823-2842.
- [23] HAN T S, HUR K, CHO H S, et al. Epigenetic associations between lncRNA/circRNA and miRNA in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(9):2622.
- [24] 蒋川, 刘瑾晴, 李荣华, 等. 310 例慢性乙型肝炎患者肝脏炎症及纤维化的临床病理特征[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(5):698-706.
- [25] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2022 年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(12):1309-1331.
- [26] ZHANG K, BARRY A E, LAMM R, et al. The role of RNA binding proteins in hepatocellular carcinoma[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 182: 114114.
- [27] CHABROLLES H, AUCLAIR H, VEGNA S, et al. Hepatitis B virus core protein nuclear interactome identifies SRSF10 as a host RNA-binding protein restricting HBV RNA production[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(11):e1008593.
- [28] JOBBINS A M, HABERMAN N, ARTIGAS N, et al. Dysregulated RNA polyadenylation contributes to metabolic impairment in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(6):3379-3393.
- [29] ADESANYA O, DAS D, KALSOTRA A. Emerging roles of RNA-binding proteins in fatty liver disease[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2024, 15(2):e1840.
- [30] SEO Y, RHIM J, KIM J H. RNA-binding proteins and exoribonucleases modulating miRNA in cancer; the enemy within[J]. *Exp Mol Med*, 2024, 56(5):1080-1106.
- [31] RHIM J, BAEK W, SEO Y, et al. From molecular mechanisms to therapeutics: understanding microRNA-21 in cancer [J]. *Cells*, 2022, 11(18):2791.
- [32] 马晓艳, 耿楠, 芮法娟, 等. 慢性乙型肝炎病毒感染合并代谢相关脂肪性肝病临床研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2024, 44(1):17-21.
- [33] LI M, LIU Z, WANG J, et al. Systematic analysis identifies a specific RNA-binding protein-related gene model for prognostication and risk-adjustment in HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Front Genet*, 2021, 12:707305.
- [34] 戴二黑, 郭心如, 王继涛, 等. 肝硬化的病因及防治现状调查[J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(12): 913-919.
- [35] 中华医学会肝病学分会. 肝硬化诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(11):846-865.
- [36] JIANG C, XU Z, LIU J, et al. Noninvasive diagnosis of significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B using nomogram and machine learning models[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):571.
- [37] HE Z, CHEN J, WANG J, et al. Expression of hepatitis B surface antigen in liver tissues can serve as a predictor of prognosis for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma patients after liver resection[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 33(1):76-82.
- [38] FENG J, GONG Z, YANG J, et al. Machine learning-based integration reveals reliable biomarkers and potential mechanisms of NASH progression to fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):12411.
- [39] 李梦轩. RNA 结合蛋白 RRP1 在巨噬细胞炎症消退中的作用及其机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [40] DELGADO M E, CÁRDENAS B I, FARRAN N, et al. Metabolic reprogramming of liver fibrosis[J]. *Cells*, 2021, 10(12):3604.
- [41] DANG H, POMYEN Y, MARTIN S P, et al. NELFE-dependent MYC signature identifies a unique cancer subtype in hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):3369.
- [42] GARBUZENKO D V. Pathophysiological mechanisms of hepatic stellate cells activation in liver fibrosis[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(12):3662-3676.
- [43] NILYANIMIT P, WANLAPAKORN N, VICHAIWATTANA P, et al. Significant reduction in Hepatitis B virus infections following 32 years of universal hepatitis B vaccination as part of EPI, Thailand[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):1167.
- [44] KOBAYASHI N, SUZUKI S, SAKAMOTO Y, et al. NEDD4-binding protein 1 suppresses hepatitis B virus replication by regulating viral RNAs[J]. *J Gen Virol*, 2025, 106(3):2082.
- [45] QIN H, NI H, LIU Y, et al. RNA-binding proteins in tumor progression[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):90. (下转第 2480 页)