

• 综 述 •

lncRNA 与肝硬化的研究进展\*

罗江焰<sup>1</sup>综述,郑 盛<sup>2△</sup>,杨 涓<sup>2</sup>审校

(1. 大理大学,云南 大理 671003;2. 大理大学第二附属医院,云南 昆明 650011)

**[摘 要]** 近年来,越来越多的研究表明,长链非编码 RNA(lncRNA)在肝硬化发生发展中起着至关重要的作用,可以通过调控肝硬化相关基因的表达、肝星状细胞激活及炎症反应来影响肝硬化的发生、发展。该文章就 lncRNA 与肝硬化发生、发展的相关研究进展作一综述。

**[关键词]** 肝硬化; 肝纤维化; lncRNA H19; lncRNA MEG3; 发病机制

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.24.022 **中图法分类号:**R657

**文章编号:**1009-5519(2023)24-4248-04 **文献标识码:**A

Research progress of lncRNA and liver cirrhosis\*

LUO Jiangyan<sup>1</sup>,ZHENG Sheng<sup>2△</sup>,YANG Juan<sup>2</sup>

(1. Dali University, Dali, Yunnan 671003, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Dali University, Kunming, Yunnan 650011, China)

**[Abstract]** In recent years, more and more studies have shown that long non-coding RNA(lncRNA) plays a vital role in the occurrence and development of cirrhosis. It can affect the occurrence and development of cirrhosis by regulating the expression of cirrhosis-related genes, activation hepatic stellate cells and inflammatory response. This article reviewed the research progress of lncRNA in the occurrence and development of cirrhosis.

**[Key words]** Liver cirrhosis; Hepatic fibrosis; lncRNA H19; lncRNA MEG3; Pathogenesis

肝硬化是多种慢性肝病发展到后期的终末阶段。一项调查报告显示,全世界每年约有 100 万人病死于肝硬化并发症。目前,肝硬化目前是全球最常见的死亡原因之一,给人类社会带来严重的卫生经济负担<sup>[1]</sup>。目前,大量研究证明长链非编码 RNA(lncRNA)影响了肝硬化的发生、发展<sup>[2-4]</sup>。基于此,本文就 lncRNA 与肝硬化的研究进展作一综述。

1 lncRNA 的功能与特点

lncRNA 是指碱基组长于 200 nt(或大于 100 kb)且无编码蛋白质功能的核苷酸的小 RNA 分子,大多数存在于真核生物细胞、组织及血液中,根据在基因组中相对于蛋白质编码基因位置的不同,可划分为正义基因、反义基因、双向基因、基因内基因、基因间基因、增强子基因<sup>[2]</sup>。lncRNA 的功能根据其亚细胞的定位而有所不同。例如:在细胞核中,lncRNA 在表观遗传和转录水平调控基因表达,而在细胞质中,lncRNA 则在转录后和翻译水平调控基因表达<sup>[3]</sup>。有研究表明,lncRNA 通过多种机制调控基因参与细胞的增殖、分化、自噬、侵袭和迁移等生物学过程,其

表达紊乱与人类多种疾病的发生发展密切相关<sup>[4-5]</sup>。lncRNA 的调控机制主要包括以下 3 个方面:(1)lncRNA 作为竞争性内源 RNA(ceRNA)调节 miRNA 表达;(2)lncRNA 与蛋白质相互作用;(3)lncRNA 与 DNA 的相互作用<sup>[6]</sup>。

2 lncRNA 与肝硬化

**2.1 lncRNA H19** lncRNA H19 是第 1 个被发现的 lncRNA,广泛表达的 H19 调控肝组织的纤维化<sup>[7]</sup>。肝脏纤维化主要表现为细胞外基质(ECM)沉积是多种肝脏疾病共同的病理基础。活化的肝星形细胞(HSC)产生大量的 ECM,是肝纤维化的主要驱动因素<sup>[8]</sup>。lncRNA H19 是 HSC 活化的重要调节因子。YANG 等<sup>[9]</sup>发现,DNMT1 控制肝星状细胞活化和纤维化中的 lncRNA H19/ERK 信号通路来影响肝纤维化进展。在活化的 HSC 和大鼠肝纤维化组织中 lncRNA H19 表达水平降低,而 DNMT1 表达和 lncRNA H19 启动子的甲基化增加。敲低 DNMT1 可以提高活化 HSC 中 lncRNA H19 的表达。XIAO 等<sup>[10]</sup>发现,lncRNA H19 通过调节 S1PR2/SphK2 和

\* 基金项目:云南省地方高校(部分)基础研究联合专项面上项目(2018FH001-076、2018FH001-080);云南省教育厅科学研究基金项目(2023J0926);云南省教育厅科学研究基金项目(2023Y1003);大理大学第八期教育教学改革研究项目(医学专项教改项目)(2022JGYX08-01、2022JGYX08-02)。

△ 通信作者,E-mail:zheng\_sheng523@163.com。

let-7/HMGA2 轴,从而促进胆汁淤积性肝纤维化发生、发展。lncRNA H19 水平在胆管闭锁(BA)儿童肝组织中显著升高,与肝纤维化的进展呈正相关。另一项通过小鼠动物模型及人原发性硬化性胆管炎(PSC)/原发性胆汁性胆管炎(PBC)肝脏样本的研究表明,胆管细胞来源的外泌体 lncRNA H19 通过促进 HSC 分化和活化在胆汁淤积性肝纤维化的进展中发挥关键作用<sup>[11]</sup>。肝脏 lncRNA H19 水平与小鼠和人类患者胆汁淤积性肝纤维化的严重程度相关。另外,WANG 等<sup>[12]</sup>发现,Sox9 在肝纤维化发展过程中显著上调,Sox9 通过直接结合其启动子区域来转录诱导 lncRNA H19。Sox9 或 lncRNA H19 的反义寡核糖核苷酸(ASO)耗竭减弱了四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的肝损伤和肝纤维化的进展,而 lncRNA H19 的存在消除了 Sox9 耗竭对肝纤维化的抑制作用。

## 2.2 lncRNA 母源性印记基因 3(lncRNA MEG3)

lncRNA MEG3 是一类包含 12 个亚型的印记基因,定位于 14q32.3 号染色体上<sup>[13]</sup>。lncRNA MEG3 作为 miR-let-7c-5p 的竞争内源 RNA 来调节乙醇诱导的肝损伤中 NLRC5 的表达<sup>[14]</sup>。NLRC5 属于 NOD-样受体(NLRs)家族,可负向调控核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)通路,参与免疫应答<sup>[15]</sup>。有研究表明,NLRC5 在肝纤维化形成及逆转中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。一项研究评估了 lncRNA MEG3 沉默和过表达后肝纤维化逆转期间 NLRC5 在人肝星状细胞(LX-2)细胞中的表达水平<sup>[17]</sup>。结果发现沉默 lncRNA MEG3 后,LX-2 细胞活性逐渐恢复;过表达 lncRNA MEG3 可抑制 LX-2 细胞活化,促进肝纤维化逆转。在一项探讨 lncRNA MEG3 对老年乙型肝炎并发肝硬化和肝纤维化的诊断价值研究中<sup>[18]</sup>,结果表明 lncRNA MEG3 在老年乙型肝炎并发肝硬化和肝纤维化患者中的表达水平较高,可作为早期诊断该疾病的生物标志物,并可用于评估患者的疾病严重程度。CHEN 等<sup>[19]</sup>报道,慢性乙型病毒性肝炎(CHB)患者的血清 lncRNA MEG3 水平低于健康对照组,与肝纤维化程度呈负相关。另外,QIN 等<sup>[20]</sup>研究表明,MEG3 在肝纤维化患者中下调,转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )诱导的 HSC 活化在体外被 lncRNA MEG3 抑制。lncRNA MEG3 作为 miR-145 的 ceRNA,负向靶向并调节过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ ),形成 MEG3/miR-145/PPAR $\gamma$  轴以调节 TGF- $\beta_1$  诱导的 HSC 活化来参与肝纤维化的发生、发展。总之,lncRNA MEG3 在肝纤维化发生、发展中起着重要作用,lncRNA MEG3 可能作为肝硬化相关纤维病变的潜在诊断生物标志物和治疗靶点。

## 2.3 lncRNA GAS5

lncRNA-GAS5 位于人类基因组 1 号染色体上,具有调节细胞增殖、凋亡、迁移和侵袭等作用。最近一项研究表明,ncRNA GAS5 通过调

节 miR-433-3p/TLR10 轴,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,从而抑制 HSC 激活来参与肝纤维化的过程<sup>[21]</sup>。GUO 等<sup>[22]</sup>研究表明,lncRNA GAS5 可以抑制 HSC 的活化,且 lncRNA GAS5 在肝硬化组织中减少与 DNA 甲基转移酶(DNMT)抑制剂阻断 GAS5 的高甲基化有关。另外,HAN 等<sup>[23]</sup>对 51 例非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者的血清 lncRNA GAS5 进行了研究,结果发现 lncRNA GAS5 在 NAFLD 患者血清中的表达随肝脏纤维化的发展而逐渐水平增高,而在发生肝硬化的 NAFLD 患者中则明显降低,提示 lncRNA GAS5 循环中含量增加可能与肝硬化发展前的肝纤维化进展相关。除此,在 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化大鼠模型中<sup>[24]</sup>,miR-23a 通过 PTEN/PI3K/Akt/mTOR/Snail 信号通路引起 HSC 激活进而影响肝纤维化,而 lncRNA GAS5 通过与 miR-23a 相互作用,竞争性地降低 miR-23a 表达水平抑制肝纤维化。

## 2.4 lncRNA NEAT1

lncRNA NEAT1 位于人类染色体 11q13.1,由多发性内分泌瘤家族 1 型位点转录而来,是构成细胞核亚结构必需的 RNA 分子,主要富集在细胞核内。lncRNA NEAT1 通过 miR-29b/Atg9a 调控轴加重 HSC 自噬和活化<sup>[25]</sup>。在酒精性脂肪性肝纤维化(ASH)中,MiR-129-5p 水平降低,而 NEAT1 和 SOCS2 水平均升高。敲低 NEAT1 可以通过促进 miR-129-5p 并靶向 SOCS2 来抑制 ASH 小鼠肝纤维化的进展<sup>[26]</sup>。WANG 等<sup>[27]</sup>提出 lncRNA NEAT1 的表达在肝纤维化中上调,miR-139-5p 下调。lncRNA NEAT1 通过抑制 miR-139-5p 来增强 HSCs 中  $\beta$ -catenin 的表达,进而促进 HSCs 的活化并驱动肝纤维化发展。NEAT1/miR-139-5p/ $\beta$ -catenin 在 HSCs 中的活化促进作用通过与 SOX9 结合和增加 TGF- $\beta_1$  表达介导。此外,HUANG 等<sup>[28]</sup>研究发现,在小鼠纤维化肝组织中 lncRNA NEAT1 和细胞粘连蛋白 3(Cytl3)上调,miR-148a-3p 和 miR-22-3p 下调。敲除 lncRNA NEAT1 或 Cytl3 可减轻体内肝纤维化和胶原蛋白沉积以及体外 HSC 的活化。lncRNA NEAT1 结合 miR-148a-3p 和 miR-22-3p 来调节 Cytl3 的表达来影响小鼠肝纤维化的进展和 HSC 活化。

## 2.5 lncRNA SNHG7

YU 等<sup>[29]</sup>研究发现,lncRNA SNHG7 在肝硬化患者的纤维化肝脏中表达水平明显升高。lncRNA SNHG7 降低 miR-378a-3p 并减弱其对 DVL2 的控制,导致异常的 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白活性,从而促进肝纤维化进展。另一项研究发现,lncRNA SNHG7 在小鼠肝纤维化模型的肝组织和 HSCs 中显著上调,而敲低 lncRNA SNHG7 可减轻肝纤维化<sup>[30]</sup>。考虑 lncRNA SNHG7 可通过 ceRNA 机制与 miR-29b 结合进而调控 DNMT3A 的表达,从而影响 HSC 的活化、自噬和增殖。

## 2.6 lncRNA HULC

lncRNA HULC 位于人类染

色体 6p24.3 上,长度约为 500 个核苷酸。lncRNA HULC 在 NAFLD 大鼠的肝组织中表达水平增加。通过抑制 lncRNA HULC 的表达抑制 NAFLD 大鼠的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路可以改善 NAFLD 大鼠的肝纤维化并减少肝细胞凋亡<sup>[31]</sup>。在大鼠肝硬化模型实验中发现,lncRNA HULC 在肝硬化大鼠肝脏中的表达水平明显升高,而 lncRNA HULC 的敲低通过影响肝硬化大鼠氧化应激[丙二醛(MDA)降低和超氧化物歧化酶(SOD)增加]和炎症损伤[白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平降低],从而减轻肝硬化大鼠的肝损伤<sup>[32]</sup>。

**2.7 lncRNA MALAT1** lncRNAMALAT1 位于人染色体 11q13.1(小鼠染色体 19qA)。一项研究表明 MALAT1 在肝纤维化患者中表达上调<sup>[33]</sup>。MALAT1 促进胶原蛋白的产生,而 miR-181a-5p 抑制胶原蛋白生成。MALAT1 可以通过调节 microRNA(miRNA)-181a-TLR4-NF- $\kappa$ B 轴来调节胶原蛋白生成和炎症,从而促进肝纤维化的发展。活化的 HSC 被认为是分泌促纤维化介质并表达 ECM 的增殖细胞,参与肝纤维化进展。WANG 等<sup>[34]</sup>发现,在纤维化肝脏中 Lnc-MALAT1 高表达会刺激 HSC 的活化,增强 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导通路进而促进其纤维化活性。DAI 等<sup>[35]</sup>发现,从亚砷酸盐处理的人肝细胞中提取的 MALAT1 通过结合 miRNA-26b 促进 LX-2 的活化。

3 结语与展望

肝硬化的发生、发展是一个多阶段、多基因的过程,但其致病机制尚未完全阐明。随着基因测序、基因编辑、组学及生物信息学技术的快速发展,越来越多的 lncRNA 被发现,lncRNA 通过对转录、翻译和翻译后水平的调节,在肝硬化的发生和发展中发挥了关键作用。未来可有针对性地选择部分在肝硬化、肝纤维化组织可检出的差异高表达的 lncRNAs,对其功能进行分析,以期为肝硬化的早期诊断及预后判断提供新的生物标志物应用于临床。

参考文献

[1] ASRANI S K,DEVARBHAVI H,EATON J, et al. Burden of liver diseases in the world[J]. J Hepatol,2019,70(1):151-171.

[2] 安怡,黄建敏. 长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1 在神经系统疾病中的研究进展[J]. 广西医学,2022,44(22):2664-2668.

[3] DISTEFANO J K,GERHARD G S. Long non-coding RNAs and human liver disease[J]. Ann Rev Pathol,2022,17:1-21.

[4] XING C,SUN S,YUE Z Q,et al. Role of lncRNA

cRNA LUCAT1 in cancer[J]. Biomed Pharmacother,2021,134:111158.

[5] 李华晓,麦浩坚,宋同均,等. LncRNA H19 通过 PI3K/Akt 通路对海人酸致癫痫大鼠海马神经细胞自噬的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(1):56-62.

[6] 郭鑫,杜华,师迎旭. 外泌体 lncRNA 在肝细胞癌中的作用[J]. 检验医学与临床,2022,19(16):2293-2296.

[7] LI J,CAO L T,LIU H H,et al. Long non coding RNA H19:An emerging therapeutic target in fibrosing diseases[J]. Autoimmunity,2020,53(1):1-7.

[8] HE Y,LUO Y,LIANG B,et al. Potential applications of MEG3 in cancer diagnosis and prognosis[J]. Oncotarget,2017,8(42):73282-73295.

[9] YANG J J,SHE Q,YANG Y,et al. DNMT1 controls lncRNA H19/ERK signal pathway in hepatic stellate cell activation and fibrosis[J]. Toxicol Letters,2018,295(1):325-334.

[10] XIAO Y,LIU R,LI X,et al. Long noncoding RNA H19 contributes to cholangiocyte proliferation and cholestatic liver fibrosis in biliary atresia[J]. Hepatology,2019,70(5):1658-1673.

[11] LIU R,LI X,ZHU W,et al. Cholangiocyte-derived exosomal LncRNA H19 promotes hepatic stellate cell activation and cholestatic liver fibrosis[J]. Hepatology. 2019,70(4):1317-1335.

[12] WANG C,DENG J,DENG H,et al. A novel Sox9/lncRNA H19 axis contributes to hepatocyte death and liver fibrosis[J]. Toxicol Sci,2020,177(1):214-225.

[13] AL-RUGEEBAH A,ALANAZI M,PARINE N R. MEG3: An oncogenic long non-coding RNA in different cancers [J]. Pathol Oncol Res,2019,25(3):859-874.

[14] WANG Q,LI M,SHEN Z,et al. The long non-coding RNA MEG3/miR-let-7c-5p axis regulates ethanol-induced hepatic steatosis and apoptosis by targeting NLRC5[J]. Front Pharmacol,2018,9:302.

[15] WU Y,SHI T,LI J. NLRC5: A paradigm for NLRs in immunological and inflammatory reaction[J]. Cancer Letters,2019,451:92-99.

[16] LIU X,WU Y,YANG Y,et al. Role of NLRC5 in progression and reversal of hepatic fibrosis[J]. Toxicol Applied Pharmacol,2016,294:43-53.

- [17] WU Y Y, WU S, LI X F, et al. LncRNA MEG3 reverses CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis by targeting NLRC5[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 911: 174462.
- [18] 赵红英, 王文浩, 孙宁宁. 长链非编码 RNA MEG3 对老年乙型肝炎并发肝硬化和肝纤维化的诊断价值[J]. *国际消化病杂志*, 2021, 41(3): 221-224.
- [19] CHEN M J, WANG X G, SUN Z X, et al. Diagnostic value of LncRNA-MEG3 as a serum biomarker in patients with hepatitis B complicated with liver fibrosis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10): 4360-4367.
- [20] QIN R, HUANG W, HUANG Y, et al. LncRNA MEG3 modulates hepatic stellate cell activation by sponging miR145 to regulate PPAR $\gamma$ [J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(1): 1-11.
- [21] SU S B, TAO L, LIANG X L, et al. Long non-coding RNA GAS5 inhibits LX-2 cells activation by suppressing NF- $\kappa$ B signalling through regulation of the miR-433-3p/TLR10 axis[J]. *Digest Liver Dis*, 2022, 54(8): 1066-1075.
- [22] GUO Y, LI C, ZHANG R, et al. Epigenetically-regulated serum GAS5 as a potential biomarker for patients with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 32(2): 137-146.
- [23] HAN M H, LEE J H, KIM G, et al. Expression of the long noncoding RNA GAS5 correlates with liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Genes*, 2020, 11(5): 545.
- [24] DONG Z, LI S, WANG X, et al. LncRNA GAS5 restrains CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrosis by targeting miR-23a through the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 316(4): G539-G550.
- [25] KONG Y, HUANG T, ZHANG H, et al. The lncRNA NEAT1/miR-29b/Atg9a axis regulates IGFBP1-induced autophagy and activation of mouse hepatic stellate cells[J]. *Life Sci*, 2019, 237: 116902.
- [26] YE J, LIN Y, YU Y, et al. LncRNA NEAT1/microRNA-129-5p/SOCS2 axis regulates liver fibrosis in alcoholic steatohepatitis[J]. *J Translat Med*, 2020, 18(1): 1-12.
- [27] WANG Q, WEI S, LI L, et al. miR-139-5p sponged by LncRNA NEAT1 regulates liver fibrosis via targeting  $\beta$ -catenin/SOX9/TGF- $\beta$ <sub>1</sub> pathway[J]. *Cell Death Discovery*, 2021, 7(1): 243.
- [28] HUANG W, HUANG F, ZHANG R, et al. LncRNA Neat1 expedites the progression of liver fibrosis in mice through targeting miR-148a-3p and miR-22-3p to upregulate Cyth3 [J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(5/6): 490-507.
- [29] YU F, DONG P, MAO Y, et al. Loss of lncRNA-SNHG7 promotes the suppression of hepatic stellate cell activation via miR-378a-3p and DVL2 [J]. *Mol Therapy Nucleic Acids*, 2019, 17: 235-244.
- [30] XIE Z, WU Y, LIU S, et al. LncRNA-SNHG7/miR-29b/DNMT3A axis affects activation, autophagy and proliferation of hepatic stellate cells in liver fibrosis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(2): 101469.
- [31] SHEN X, GUO H, XU J, et al. Inhibition of lncRNA HULC improves hepatic fibrosis and hepatocyte apoptosis by inhibiting the MAPK signaling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18169-18179.
- [32] ZHU Y, CHEN X, ZHENG C, et al. Down-regulation of LncRNA UCA1 alleviates liver injury in rats with liver cirrhosis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(2): 455-465.
- [33] WANG Y, MOU Q, ZHU Z, et al. MALAT1 promotes liver fibrosis by sponging miR 181a and activating TLR4 NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(6): 1-14.
- [34] WANG T, ZHANG C, MENG X, et al. Long Noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in extracellular vesicles promotes hepatic stellate cell activation, liver fibrosis and  $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 55.
- [35] DAI X, CHEN C, XUE J, et al. Exosomal MALAT1 derived from hepatic cells is involved in the activation of hepatic stellate cells via miRNA-26b in fibrosis induced by arsenite [J]. *Toxicol Letters*, 2019, 316: 73-84.

(收稿日期: 2023-05-03 修回日期: 2023-08-31)