

肿瘤内分泌

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002360

微小 RNA 在非酒精性脂肪肝病中调控作用的研究进展

杨 燕¹, 童南伟²

(1. 兰州大学第二医院内分泌科, 兰州 730030; 2. 四川大学华西医院内分泌科, 成都 610041)

【摘要】微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类具有调控功能的非编码 RNA, 在生物个体生长、发育和疾病发生过程中发挥着重要作用。近年来有关 miRNA 在非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 中的作用研究广受关注, miRNA 可通过调控肝脏糖脂代谢、炎症反应和纤维化生成等途径参与 NAFLD 的发生发展。确定组织或循环中表达量异常的 miRNA 谱将作为诊断 NAFLD 的新型生物标记物, 并且有望成为治疗 NAFLD 的新靶标。

【关键词】微小 RNA; 非酒精性脂肪肝病; 调控; 进展

【中图分类号】R575.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-10-29

Research progress on regulatory role of microRNA
in nonalcoholic fatty liver diseaseYang Yan¹, Tong Nanwei²

(1. Department of Endocrinology, The Second Hospital of Lanzhou University;

2. Department of Endocrinology, West China Hospital of Sichuan University)

【Abstract】MicroRNA (miRNA) is a sort of non-coding RNAs with regulatory functions, which plays important roles in the growth and development of individual organism, and disease development. In recent years, studies on the role of miRNAs in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) have attracted more attention. The miRNA can involve in the occurrence and development of NAFLD by regulating liver glucose and lipid metabolism, inflammatory response and fibrosis. The identification of miRNA profiles with abnormal expression in tissues or circulation will serve as a novel biomarker for the diagnosis of NAFLD and is expected to be a new target for the treatment of NAFLD.

【Key words】microRNA; nonalcoholic fatty liver disease; regulation; progress

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种多因素共同作用的以肝细胞脂肪变性和脂质贮积为特征的临床病理综合征。该疾病涉及单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、肝纤维化、肝硬化等多种肝脏损伤, 最终可能发展为肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。近年来, NAFLD 的发病率越来越高, 且越来越年轻化, 全世界有 6.3%~45% 的成年人患有 NAFLD^[1]。NAFLD 的发病机制复杂, 至今尚未完全明了。1998 年 Day 等^[2]提出了著名的“二次打击”学说: 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 引起肝细胞中甘油三酯 (triglyceride, TG)、

游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 和胆固醇等脂质堆积, 为“初次打击”; 肝细胞氧化应激、线粒体功能障碍、内毒素、炎症细胞因子等均可作为“二次打击”参与 NAFLD 的发病且有助于 NAFLD 进展为纤维化。近年来, 研究发现微小 RNA (microRNA, miRNA) 与 NAFLD 的发生发展关系密切, 为 NAFLD 的早期诊断、病情监测及治疗提供了新思路。本文主要将对 miRNA 的功能及在 NAFLD 中的调控作用作一综述, 以期为 NAFLD 提供新的治疗靶点。

1 miRNA 生物合成、表达及功能

miRNA 是一类长度约为 22 个核苷酸的单链非编码 RNA, 广泛存在于真核生物中。miRNA 的合成从转录生成初级 miRNA (pri-miRNA) 开始, 在细胞核内经核酶蛋白复合物 (Drosha/DGCR8) 裂解生成前体 miRNA (pre-miRNA), pre-miRNA 进入细胞质, 经 Dicer 酶剪切加工形成成熟的 miRNA 双链, 然后与相关蛋白质组成 RNA 诱导的沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC), 引起靶 mRNA 的降解或抑

作者介绍: 杨 燕, Email: yanzi2004099@sina.com,

研究方向: 胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝病。

通信作者: 童南伟, Email: buddjyjun@hotmail.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81960165); 甘肃省卫生计生行业科研计划资助项目 (编号: GSWSKY2018-35); 兰大二院 2015 年度院内引进人才科研专项资助项目 (编号: ynyjrckyzx205-3-09)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191127.0933.004.html>
(2019-11-27)

制其翻译,从而影响细胞分化、能量代谢和氧化应激等生理功能^[9]。尽管传统上认为 miRNA 与 mRNA 相互作用的结果是下调靶基因的表达,但是近来也有其他机制被报道,如 miRNA 可以与靶 mRNA 的 5'-UTR 或者编码序列结合^[10];直接与 Toll 样受体或线粒体的转录体结合^[15-16]。此外,有些 miRNA 可能不是抑制,而是增强了基因的表达^[7],从而增加了 miRNA 分子功能的复杂性。成熟的 miRNA 在细胞质中发挥作用,可以释放到循环系统和体液中,因此在血清、血浆、唾液和尿液中均有 miRNA 的存在,它们通常与各种蛋白质结合,或者包裹在细胞外囊泡主要是外泌体中^[17],这样可以防止受到 RNase 降解从而在循环中更稳定。

2 miRNA 在 NAFLD 中的调控作用

2.1 miRNA 在肝脏脂质代谢中的作用

一些 miRNA 被认为在肝脏脂质代谢中具有重要的调控功能。miR-122 是人肝脏中最丰富的 miRNA,占肝脏 miRNA 总量的 70%。研究显示,与标准饮食相比,不同脂肪源性饮食(包括高脂饮食、高果糖饮食和高脂高果糖饮食)诱导的 NAFLD 大鼠中肝脏 miR-122 的表达下调。采用胆碱和叶酸缺乏的饲料喂养 A/J、C57BL/6J、PWK/PhJ 和 WSB/Eij 等不同遗传背景的近交系雄性小鼠,诱导产生 NAFLD 样肝损伤,也观察到肝脏中 miR-122 水平降低^[8]。机制研究表明,抑制小鼠肝脏中 miR-122 的表达会下调促脂肪生成酶(如脂肪酸合成酶、乙酰辅酶 A 羧化酶)的表达,增加脂肪酸 β 氧化,减少细胞内 TG 的积聚和肝脏胆固醇合成^[9]。抗 miR-122 的核苷酸治疗小鼠,引起肝脏中至少 11 个胆固醇生物合成相关基因的表达减少到原来的 43.48%~71.43%,尤其是胆固醇合成限速酶-HMGCR 的表达和活性都明显降低,导致血浆胆固醇水平降低 40%;反之,miR-122 过表达可增强肝脏胆固醇合成相关基因(ACAS2、SQLE、DHCR7)的表达^[10]。值得注意的是,尽管 miR-122 在 NAFLD/NASH 患者的肝组织中表达下调,但该 miRNA 的循环水平升高^[9]。有证据表明,FFA 通过激活与维甲酸相关的孤儿受体 α ,促进 miR-122 从肝脏向血液分泌,加之 miR-122 的表达被观察到主要集中在肝细胞壁边缘,而不是分布在整个细胞质中,提示 miRNA 正处于输出到血循环的过程中,导致血清中 miR-122 的水平升高^[12]。表明肝脏中 miR-122 的低表达是高释放率进入循环的结果,而不是 miRNA 表达本身的下调。

尽管 miR-34a 在肝细胞中表达较弱,但它是肝脏中脂质高度敏感的 miRNA。该 miRNA 在 NAFLD/NASH 患者的血清和肝脏中的水平均明显升高,且与极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)、胆固醇和 TG 水平呈正相关^[8-9]。在 NAFLD 小鼠中,沉默 miR-34a 恢复了 Sirtuin1(Sirt1)和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)的表达,进而增强 AMPK 的磷酸化和其下游参与脂肪酸 β 氧化的靶基因如 CPT1 和 CPT2,脂肪酸转运基因如 SLC27A1、SLC27A4 和 ACBD3 的表达,从而改善肝脏脂肪变性;反之,miR-34a 的过表达通过抑制 SIRT1/

p66shc 的抗凋亡途径从而加剧 FFA 诱导的肝细胞凋亡^[9],也可抑制 SIRT1/AMPK/HMGCR 信号途径,导致肝内胆固醇合成增加^[8]。肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α)通过调控脂质分解代谢相关的基因防止肝脏脂肪变性的关键转录因子,在 NASH 患者和高脂喂养小鼠中的表达明显降低。研究显示,miR-34a 可以通过降低 HNF4 α 的表达,从而减弱肝脏中富含 TG 的 VLDL 组装和分泌,导致肝细胞脂质积聚,促进肝脂肪变性^[13]。

miR-33 在 NAFLD/NASH 患者的肝组织和血液循环中表达上调^[14]。它的 2 种亚型 a 和 b 分别定位于固醇调节元件结合蛋白 2(sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)和 SREBP1 的内含子中,是这两种转录因子的阳性调节因子,促进了胆固醇的摄取和合成^[15]。ATP 结合盒转运体 A 亚家族成员 1(ABCA1)在高密度脂蛋白(HDL)形成过程中促进胆固醇与载脂蛋白 A1 的结合。有数据显示,miR-33a/b 可以抑制人肝细胞 ABCA1 的表达;反之,在灵长类动物模型中,其特异性的拮抗剂可增加 ABCA1 的肝脏表达,并且增加参与脂肪酸氧化基因(如 CROT、CPT1A、HADHB 和 PRKAA1)的表达,降低脂肪酸合成相关基因(如 FASN、ACLY 和 ACACA)的表达,引起血浆 HDL 水平持续升高和 VLDL 水平降低^[15]。研究结果表明,胆固醇摄入的增加可以促进小鼠肝纤维化的发生,从而导致肝纤维化加速的主要原因是肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)中游离胆固醇(free cholesterol, FC)的积聚。在高脂饮食诱导的 NASH 小鼠 HSCs 中,miR-33a 的表达水平明显高于正常饮食组,可以抑制胆固醇转运体 NPC1 和 ABCA1 的表达,从而增加细胞内的 FC 水平^[16]。

miR29a 和(或)miR-29c 在 NASH 小鼠和患者肝脏中表达均下调,导致肝细胞 HMGCR 的 mRNA 及蛋白表达水平增加和 FC 积聚,引起肝脏脂肪变性和炎症^[8,17]。脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)是一种促进 VLDL 释放 TG 和肝脏从循环中摄取脂肪酸的酶。Mattis 等研究发现,抑制 miR-29a 通过增强肝细胞 LPL 的表达促进小鼠肝脏脂质积聚和脂肪变性^[18]。Kurtz 等^[19]的研究表明,使用锁核酸抑制剂抑制 miR-29 使血浆胆固醇水平降低约 40%,肝脏脂肪酸含量减少约 20%,肝脏全转录组测序显示抑制 miR-29 使 883 个基因表达失调(612 个下调,271 个上调)。这些下调的基因在脂质合成途径中发挥重要作用,上调的基因包括 Sirt1 和 miR-29 的靶基因——抑制脂肪生成的转录因子 Ahr。此研究进一步证明,miR-29 降低血脂是由于抑制了肝脏从头合成脂质途径。由此可见,Kurtz 与 Mattis 的观察结果并不一致,造成这种差异的原因可能是由于不同的研究背景和条件。Dicer1 基因是形成成熟 miRNA 的关键酶,Mattis 使用肝脏特异的 Dicer1 基因敲除小鼠研究 miR-29a 的功能,而 Kurtz 使用 C57BL/6J 小鼠和锁核酸抑制剂抑制了整个 miR-29 家族成员。总之,以上研究表明 miR-29 家族可能是肝脏胆固醇稳态的重要调控因子,并与 NAFLD/NASH 的发生有关。未来还需要进一步的研究来证实 miR-29 家族成员在脂质代谢途径和肝脏脂肪变性中的调控作用。

2.2 miRNA 在肝脏糖代谢中的作用

IR 被认为是 NAFLD 的始动及中心环节,而且碳水化合物

物和脂质代谢途径通过共同的生物化学底物紧密地相互联系,因此,糖代谢紊乱也会促进 NAFLD 的发生发展。有数据显示,miR-122 通过调节其靶基因糖原合成酶 1 抑制糖原合成,使肝糖输出增加,导致高胰岛素血症和肝脏脂质合成增加^[20],而 MiR-20a-5p 通过靶向 p63 调控 p53 和 PTEN 表达,激活 AKT/GSK 信号通路,促进肝糖原生成^[21]。miR-126 在肝细胞内的过表达导致其靶因子胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 的蛋白表达明显降低,导致 IR^[21]。在 NAFLD 患者中也经常观察到肝糖酵解的增加,这样可以通过提供代谢底物而促进肝脏脂质合成。有研究发现一些 miRNA 参与 NAFLD 的部分原因与其调节糖酵解过程相关。例如,参与糖酵解的醛缩酶 A 基因是 miR-122 的靶点,在 NAFLD 大鼠中,miR-122 的抑制上调了醛缩酶 A 的 mRNA 和蛋白表达水平,从而在一定程度上增加了糖酵解;miR-125b 在 NASH 患者中明显上调,通过靶向调节己糖激酶 II (HK II),从而抑制肝细胞的糖酵解^[20]。NAFLD 患者肝脏中,FAM3A 表达下调,FAM3A 蛋白定位于肝细胞线粒体并促使 ATP 合成分泌,分泌的 ATP 作为信号分子通过 P2 受体激活 IRS-1/AKT 通路,调控肝细胞糖脂代谢。研究表明,FAM3A 是 miR-423-5p 的直接靶基因,肥胖小鼠肝脏中 miR-423-5p 表达增高,通过抑制 FAM3A-ATP-AKT 信号途径促进肝脏糖异生和脂肪合成,导致 NAFLD^[22]。miR-103 和 miR-107 是同源基因,仅在 miRNA 3' 端的一个核苷酸不同。有研究表明,与健康对照组相比,NAFLD 患者血清中 miR-103 水平增高,而且 NAFLD/NASH 小鼠肝脏中 miR-103/miR-107 表达增强。miR-103 水平升高可能通过刺激肝细胞脂肪生成,导致异位脂质积累,直接参与 NAFLD 的发生发展。另外,在肝脏或脂肪组织中 miR-103/107 表达的增加可以引起 IR;反之,抑制 miR-103/107 可增加其靶基因 caveolin-1 在脂肪细胞中的表达,从而导致胰岛素受体稳定性增加和胰岛素敏感性增强。因此,miR-103/107 的异常表达可以通过诱导 IR 间接促进 NAFLD 的发生^[8,21]。在小鼠中过表达 miR-155 可改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性;相反,miR-155 缺失的小鼠出现了高血糖、糖耐量受损和 IR,表明 miR-155 是葡萄糖稳态的有益调节因子。进一步研究显示,miR-155 可以负调控胰岛素信号中包括 C/EBP β 、HDAC4、SOCS1 和 PDK4 的调节,促使小鼠肝脏、脂肪组织或骨骼肌中胰岛素刺激的 AKT 和 IRS-1 磷酸化增强,葡萄糖摄取增加,并增加糖酵解,从而改善 IR^[23]。高脂饮食大鼠肝脏中 miR 215 表达水平明显高于对照组。此外,FFA 也促进了肝细胞 miR 215 的表达。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白不敏感伴侣(Rictor)是肝胰岛素信号途径中的重要调控蛋白。研究表明,肝细胞 miR 215 过表达明显降低了靶基因 Rictor 的蛋白表达水平;相反,抑制 miR 215 的表达则提高了 Rictor 蛋白的表达水平,改善了 IR^[24]。

2.3 miRNA 在肝脏纤维化中的作用

1/3 的 NAFLD 患者在 4~5 年内进展为肝纤维化。库普弗细胞产生的炎性因子和纤维化介质激活了 HSCs,产生趋化因子、细胞因子和过量的细胞外基质,导致肝纤维化^[8]。与单纯肝脏脂肪变性相比,NASH 患者血清中 miR-192 水平增加,而肝脏中 miR-192 表达下调^[25]。miR-192 是转化生长因子-

β 1(transforming growth factor β 1,TGF- β 1)诱导的促纤维化分子,在正常的 HSCs 中高表达,而在 HSCs 成纤维过程的早期表达明显降低。MiR-192 过表达可显著抑制 ACTA2、COL1A1 和 LOX 3 个关键的早期 HSCs 活化标志物,从而抑制 TGF- β 1 诱导的 HSCs 激活,并抑制其增殖和迁移,导致纤维化的发生^[26]。MiR-29 α 过表达显著抑制胆素-甲硫氨酸缺乏(methionine-choline-deficient,MCD)饮食诱导的 NASH 小鼠肝脏的胶原基质,降低了纤维化介质 α -SMA 的表达,并且下调 TGF- β /Smad3 信号和 p-PI3K 的蛋白表达,从而减少 HSCs 激活,抑制肝纤维化^[27]。miR-29b 是肝纤维化的主要参与者,可以调节多种促纤维化因子,包括 I/IV 型胶原、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)- β 、 α -SMA、FN-1 和 PI3K/AKT,减少细胞外基质,改善肝纤维化^[28]。高脂饮食喂养 3 个月后,肝脏和血清中 miR-223 水平均明显升高,与野生型小鼠相比,miRNA-223 基因敲除(miRNA-223KO)小鼠呈现出更严重的 NASH 表型,而且肝纤维化更显著。来自 miRNA-223KO 小鼠的 HSCs 中表达高水平的 α -SMA 胶原蛋白(COL1A1、COL3A1 和 COL4A1)和 TGF- β 1 等促纤维因子,表明 miRNA-223 可以直接抑制 HSCs 激活,从而抑制 NASH 向肝纤维化进展^[29]。HSCs 的活化是肝纤维化的关键,在激活的 HSCs 中,过表达 miR-21 通过靶向调控 PTEN/AKT 信号,增加 α -SMA 和 I 型胶原的表达,并增强基质金属蛋白酶 2(metalloprotease 2,MMP2)的表达和活性,而且 miR-21 过表达本身可以激活 HSCs,表明 miR-21 是肝纤维化潜在的分子靶点^[30]。

2.4 miRNA 在肝脏炎症中的作用

肝脏持续的炎症驱动 NAFLD 向 NASH 和纤维化进展。miR-29 α 过表达明显降低了小鼠肝脏 IL-6 的表达,改善了 MCD 饮食诱导的肝脏炎症^[27]。在 HFD 喂养 3 个月后,miR-223KO 小鼠肝脏炎症细胞因子(IL-6、IL-10)、单核细胞趋化因子(MCP1)、巨噬细胞炎症蛋白(Mip1a 和 Mip1b)的 mRNA 表达明显增高,而且与 miR-223 的靶基因 CXCL10 和 TAZ 的表达呈正相关。表明肝脏 miR-223 通过靶向调控 CXCL10 和 TAZ 等促炎介质的表达,来抑制肝脏炎症,阻止脂肪肝向 NASH 的进展^[29]。MiR-122 基因敲除小鼠肝脏浸润的单核细胞和中性粒细胞等炎症细胞比正常小鼠增加 3 倍,IL-6 和 TNF- α 的表达上调,表明 MiR-122 具有抗炎作用^[9]。脂联素受体 2 (AdipoR2)是 miR-375 的一个靶因子,可以激活 PPAR α 信号途径,抑制肝脏炎症反应。研究显示,NAFLD 患者血清中 miR-375 明显升高,在脂毒性肝细胞中,抑制 miR-375 可以上调肝细胞 AdipoR2 的表达,进而降低 TNF- α 和 IL-6 等炎性因子的产生^[31]。在 NASH 患者和 NAFLD 小鼠肝脏中 miR-451 的表达降低。研究表明,miR-451 的下调激活 NF- κ B、IL-8 和 TNF- α 产生增多;反之,过表达 miR-451 通过 AMPK/AKT 信号抑制炎性细胞因子的释放^[32]。MiR-21 在 NASH 患者的肝脏和血浆中明显升高,MiR-21 基因敲除的 NASH 小鼠通过上调靶基因 PPAR α 的表达,减少肝内炎性细胞浸润,降低促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 TLR4 的 mRNA 水平^[33]。以上这些证据强调了 miRNA 在 NAFLD 炎症中的调控作用,指出了其潜在的治疗应用。

2.5 miRNA 在肝细胞癌中的作用

HCC 是一种常见的肝脏恶性肿瘤,可由 NAFLD 发展而来。研究显示,HCC 患者肝组织中 miR-34a 的表达明显低于正常组织,Hep3B 和 HepG2 细胞过表达 miR-34a,通过抑制其靶基因——组蛋白去乙酰化酶 1(HDAC1)的表达,上调 Bcl2 而下调 p21 的蛋白表达,从而抑制肝癌细胞增殖,诱导细胞凋亡^[34]。0404 是一种新型 DNA 损伤化合物,研究发现 0404 通过调控肝癌细胞 p53/miR-34a/SIRT1 信号途径而发挥抗肿瘤作用^[35]。最近的 1 项研究表明,肝癌细胞中抑制 miR-21 通过上调其靶因子 HMG-Box 转录因子 1(HBP1)的表达激活抑癌基因 P53 的活性,抑制 Srebp1c 的表达,从而抑制脂肪生成和细胞周期转化,在肝脏脂肪变性向 HCC 进展中发挥作用^[36]。PTEN 是一种关键的肿瘤抑制因子,miR-21 在肝癌细胞中也可以靶向调控 PTEN 的表达,被认为是强有力的致癌 miRNA^[30]。与 miR-21 相比,HCC 患者中 miR-122 的表达下调,增加了细胞迁移和侵袭,与预后不良相关;相反,重新表达 miR-122 则降低了 miR122^(+/+)小鼠的 HCC 发生率。研究表明,miR-122 通过靶向调控转录激活因子 E2f1 和辅激活因子 Tfdp2 间接抑制癌基因 c-Myc 的转录,或者激活肝脏富集的转录因子——肝细胞核因子 6(HNF 6),促进肝细胞分化,miR-122 被称作是一个真正的肿瘤抑制剂^[20,37]。HCC 患者肝脏中 miR-223 显著下调,与野生型小鼠相比较,长期 HFD 喂养的 miR-223 KO 小鼠易发生肝癌且癌灶数目更多更大。miR-223 通过直接靶向包括 TAZ 在内的多种肝癌发生相关的致癌基因 (CXCL10、TAZ、Serp1b9、Nr1h1、Slc1a4、Slc16a6 和 Dock11),从而抑制与 NAFLD 相关的 HCC^[29]。因此,NAFLD 中 miR-21、miR-122 和 miR-223 除了有调控炎症和纤维化的作用外,也可能与 HCC 的发生相关。

炎症被认为是癌症的一个主要原因,NAFLD 引起的肝组织持续性炎症易致肝癌发生。TNF- α 是 NAFLD 患者肝组织重要的细胞因子,促进炎症细胞因子的产生,增加 IL-6 的表达,通过 PI3K/PKB、MAPK 和 STAT3 等复杂的信号通路,调节细胞增殖、凋亡和转移^[37]。研究表明,miRNAs 可以通过以下途径在慢性炎症诱导的肝癌发生中起重要作用^[3]:①炎症激活 NF- κ B,促进 LIN28B 的转录,进而抑制 miRNA 加工处理,减少 Let-7 的产生,解除对 IL-6 表达的抑制,导致 IL-6 水平升高,进一步激活 NF- κ B,形成正反馈回路;②HNF4a 参与肝癌的形成,沉默 HNF4a 导致 miR-124 表达降低,从而增强其靶基因 IL-6R 的表达,激活 STAT3,促进肝细胞恶性转化;③miR-26a 抑制 IL-6-STAT3 信号途径,进而抑制 HCC 患者的肿瘤生长和转移。因此,miRNAs 可以作为 NAFLD 中持续炎症和癌变之间的桥梁。

3 miRNA 作为 NAFLD 诊断的生物标志物

由于 miRNA 参与 NAFLD 发病机制中的不同环节,NAFLD 患者不同阶段血液循环中许多 miRNA 的表达存在差异,而且循环 miRNA 检测是非侵入性的,又不易被 RNase 降解,具有良好的稳定性,因此,这些 miRNA 可以作为

NAFLD 诊断和分期的潜在生物标志物。迄今为止,miRNA-122 和 miRNA-34a 是 NAFLD 患者中被研究最多的 miRNA。Meta 分析显示,NAFLD 患者血清 miRNA-122 和 miRNA-34a 水平增加,其浓度与肝脏组织学分期、肝脏脂肪变性严重程度、炎症分级及 ALT 活性有关,在区分单纯脂肪变性和 NASH 方面具有良好的诊断准确性。其他循环 miRNA,如 miR-451、miR-21、miR-125、miR-375 和 miR-192,也被认为是 NAFLD 严重程度的潜在标志物^[20,38-39]。但是,这些 miRNA 作为 NAFLD/NASH 可信的生物标志物的相关性目前还需要在大量人群中进一步验证。

4 小 结

miRNA 在肝脏脂质代谢、糖代谢、代谢性炎症、纤维化和 HCC 等病理生理过程中发挥着重要作用。具有细胞特异性调控潜能并在 NAFLD 发生不同阶段存在差异表达的特定循环 miRNA 可能成为诊断 NAFLD 的非侵入性生物标志物,并有望成为治疗 NAFLD 的新靶标。然而,NAFLD 是一种多基因参与的多因素疾病,由于一种 miRNA 可能靶向多个 mRNA,一种基因可能受多个 miRNA 的共同调控,使基于 miRNA 的疗法趋于复杂化。因此,深入了解 miRNA 在 NAFLD 中的调节作用及其机制,寻求在疾病进程中循环发生改变的 miRNA 谱,有助于针对性地避免劣势 miRNA,有效利用优势 miRNA 进行临床治疗。总之,我们还需要更多的基础实验和临床研究来评估 miRNA 在 NAFLD 的调控机制、诊断甚至治疗中的作用。

参 考 文 献

- [1] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73–84.
- [2] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”?[J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842–845.
- [3] Otsuka M, Kishikawa T, Yoshikawa T, et al. The role of microRNAs in hepatocarcinogenesis: current knowledge and future prospects[J]. J Gastroenterol, 2014, 49(2): 173–184.
- [4] Lee I, Ajay SS, Yook JI, et al. New class of microRNA targets containing simultaneous 5'-UTR and 3'-UTR interaction sites[J]. Genome Res, 2009, 19(7): 1175–1183.
- [5] Fabbri M, Paone A, Calore F, et al. A new role for microRNAs, as ligands of Toll-like receptors[J]. RNA Biol, 2013, 10(2): 169–174.
- [6] Das S, Bedja D, Campbell N, et al. miR-181c regulates the mitochondrial genome, bioenergetics, and propensity for heart failure *in vivo* [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96820.
- [7] Xiao M, Li J, Li W, et al. MicroRNAs activate gene transcription epigenetically as an enhancer trigger[J]. RNA Biol, 2017, 14(10): 1326–1334.
- [8] Su Q, Kumar V, Sud N, et al. MicroRNAs in the pathogenesis and treatment of progressive liver injury in NAFLD and liver fibrosis[J]. Adv

Drug Deliv Rev, 2018, 129: 54–63.

- [9] Dongiovanni P, Meroni M, Longo M, et al. miRNA signature in NAFLD: a turning point for a non-invasive diagnosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): E3966.
- [10] Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, et al. Silencing of microRNAs in vivo with ‘antagomirs’[J]. *Nature*, 2005, 438(7068): 685–689.
- [11] Chai C, Rivkin M, Berkovits L, et al. Metabolic circuit involving free fatty acids, microRNA 122, and triglyceride synthesis in liver and muscle tissues[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(5): 1404–1415.
- [12] Pirola CJ, Fernández Gianotti T, Castaño GO, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis[J]. *Gut*, 2015, 64(5): 800–812.
- [13] Xu Y, Zalazala M, Xu J, et al. A metabolic stress-inducible miR-34a-HNF4 α pathway regulates lipid and lipoprotein metabolism[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7466.
- [14] Auguet T, Aragonès G, Berlanga A, et al. miR33a/miR33b* and miR122 as possible contributors to hepatic lipid metabolism in obese women with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): E1620.
- [15] Karunakaran D, Richards L, Geoffrion M, et al. Therapeutic inhibition of miR-33 promotes fatty acid oxidation but does not ameliorate metabolic dysfunction in diet-induced obesity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12): 2536–2543.
- [16] Tomita K, Teratani T, Suzuki T, et al. Free cholesterol accumulation in hepatic stellate cells; mechanism of liver fibrosis aggravation in nonalcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Hepatology*, 2014, 59(1): 154–169.
- [17] Liu MX, Gao M, Li CZ, et al. Dicer1/miR-29/HMGR axis contributes to hepatic free cholesterol accumulation in mouse non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(5): 660–671.
- [18] Mattis AN, Song G, Hitchner K, et al. A screen in mice uncovers repression of lipoprotein lipase by microRNA-29a as a mechanism for lipid distribution away from the liver[J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 141–152.
- [19] Kurtz CL, Fannin EE, Toth CL, et al. Inhibition of miR-29 has a significant lipid-lowering benefit through suppression of lipogenic programs in liver[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12911.
- [20] Lakner AM, Bonkovsky HL, Schrum LW. microRNAs: fad or future of liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(20): 2536–2542.
- [21] Fang W, Guo J, Cao Y, et al. MicroRNA-20a-5p contributes to hepatic glycogen synthesis through targeting p63 to regulate p53 and PTEN expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(8): 1467–1480.
- [22] Yang W, Wang J, Chen Z, et al. NFE2 induces miR-423-5p to promote gluconeogenesis and hyperglycemia by repressing the hepatic FAM3A-ATP-Akt pathway[J]. *Diabetes*, 2017, 66(7): 1819–1832.
- [23] Lin X, Qin Y, Jia J, et al. MiR-155 enhances insulin sensitivity by coordinated regulation of multiple genes in mice[J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(10): e1006308.
- [24] Li WD, Xia JR, Lian YS. Hepatic miR 215 target rictor and modulation of hepatic insulin signalling in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5): 3723–3731.
- [25] Becker PP, Rau M, Schmitt J, et al. Performance of serum microRNAs-122, -192 and -21 as biomarkers in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142661.
- [26] Coll M, El Taghdouini A, Perea L, et al. Integrative miRNA and gene expression profiling analysis of human quiescent hepatic stellate cells[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11549.
- [27] Yang YL, Kuo HC, Wang FS, et al. MicroRNA-29a disrupts DN-MT3b to ameliorate diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): E1499.
- [28] Kumar V, Mondal G, Dutta R, et al. Co-delivery of small molecule hedgehog inhibitor and miRNA for treating liver fibrosis[J]. *Biomaterials*, 2016, 76: 144–156.
- [29] He Y, Hwang S, Cai Y, et al. MicroRNA-223 ameliorates non-alcoholic steatohepatitis and cancer by targeting multiple inflammatory and oncogenic genes in hepatocytes[J]. *Hepatology*, 2019, 70(4): 1150–1167.
- [30] Wei J, Feng L, Li Z, et al. MicroRNA-21 activates hepatic stellate cells via PTEN/Akt signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(5): 387–392.
- [31] Lei L, Zhou C, Yang X, et al. Down-regulation of microRNA-375 regulates adipokines and inhibits inflammatory cytokines by targeting AdipoR2 in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(8): 819–831.
- [32] Hur W, Lee JH, Kim SW, et al. Downregulation of microRNA-451 in non-alcoholic steatohepatitis inhibits fatty acid-induced proinflammatory cytokine production through the AMPK/AKT pathway[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 64: 265–276.
- [33] Rodrigues PM, Afonso MB, Simão AL, et al. miR-21 ablation and obeticholic acid ameliorate nonalcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(4): e2748.
- [34] Sun TY, Xie HJ, Li Z, et al. miR-34a regulates HDAC1 expression to affect the proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(1): 103–114.
- [35] Xia C, Shui L, Lou G, et al. 0404 inhibits hepatocellular carcinoma through a p53/miR-34a/SIRT1 positive feedback loop[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4396.
- [36] Wu H, Ng R, Chen X, et al. MicroRNA-21 is a potential link between non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma via modulation of the HBP1-p53-Srebp1c pathway[J]. *Gut*, 2016, 65(11): 1850–1860.
- [37] Zhang C, Wang P, Li Y, et al. Role of microRNAs in the development of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, 302(2): 193–200.
- [38] Liu CH, Ampuero J, Gil-Gómez A, et al. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(6): 1335–1348.
- [39] Cai C, Lin Y, Yu C. Circulating miRNAs as novel diagnostic biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 2019: 2096161.

(责任编辑:唐秋姗)