

miRNA在慢性肝病中的变化及其临床意义

张颖, 江勇, 齐凤祥

张颖, 江勇, 齐凤祥, 天津医科大学第二医院消化科 天津市 300211

张颖, 副主任医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 此综述由张颖、江勇及齐凤祥共同完成; 题目选择由张颖完成; 文献检索由张颖与江勇共同完成; 写作由张颖与齐凤祥完成.

通讯作者: 张颖, 副主任医师, 300211, 天津市河西区平江道23号, 天津医科大学第二医院消化科. zhangying5095@sina.com 电话: 022-88328825

收稿日期: 2014-06-28 修回日期: 2014-08-12

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-08

Clinical significance of miRNA changes in chronic liver diseases

Ying Zhang, Yong Jiang, Feng-Xiang Qi

Ying Zhang, Yong Jiang, Feng-Xiang Qi, Department of Gastroenterology, the 2nd Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Correspondence to: Ying Zhang, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the 2nd Hospital of Tianjin Medical University, 23 Pingjiang Avenue, Hexi District, Tianjin 300211, China. zhangying5095@sina.com

Received: 2014-06-28 Revised: 2014-08-12

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-08

Abstract

MicroRNAs (miRNAs) are small molecules that regulate gene expression at the post-transcriptional level. MiRNAs could exhibit specific changes in many liver diseases, which reflects pathologic changes of hepatic tissue. To better understand the relationship between miRNAs and liver diseases, this review summarizes the roles of miRNAs in hepatitis, alcohol-induced liver injury, drug-induced liver injury and hepatocellular carcinoma. Investigation of miRNA changes in humans might not only help to elucidate the mechanism of chronic hepatitis B virus infection, but also provide new molecular markers for clinical diagnosis and evaluation of the curative effect of antiviral treatment. In addition, it might provide new ideas and methods for the diagnosis and treatment of alcoholic liver disease, drug-induced liver injury, fatty liver disease and hepatocellular carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNAs; Hepatitis; Alcohol-induced liver injury; Hepatocellular carcinoma; Drug-induced liver injury; Nonalcoholic fatty liver disease

Zhang Y, Jiang Y, Qi FX. Clinical significance of miRNA changes in chronic liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(28): 4257-4262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4257.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4257>

摘要

MicroRNAs(miRNAs)是在转录后水平调节基因表达的小分子. miRNAs在许多肝脏疾病中可以出现特异性改变, 反映肝脏组织的病理改变. 因此miRNA可作为治疗靶点应用于临床. 本文对miRNA在慢性肝脏疾病, 如酒精肝损伤、肝炎、药物性肝损伤及肝癌中的研究进展进行综述. 如能进一步研究获得miRNA人体实验数据阐明其变化规律, 制定监测标准和正常值, 不仅有助于阐明慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus)感染的机制, 而且为临床诊断和抗病毒治疗的疗效评价提供新的分子标志物, 还可以为酒精性肝病、药物性肝损伤、脂肪肝和肝细胞肝癌等治疗提供新的思路和方法.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 微小RNA; 肝炎; 酒精肝损伤; 肝癌; 药物性肝损伤; 非酒精性脂肪性肝病

核心提示: MicroRNAs(miRNA)是在转录后水平调节基因表达的小分子, 在许多肝脏疾病中出现特异性改变, 可以反映肝脏组织的病理改变, 可以慢性肝病肝细胞炎症及损伤程度的评估提供新的分子标志物, 为慢性肝病的治疗提供新的思路和方法.

张颖, 江勇, 齐凤祥. miRNA在慢性肝病中的变化及其临床意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(28): 4257-4262 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4257.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i28.4257>

0 引言

MicroRNAs(miRNAs)是一类长度约为20-25个

■背景资料

MicroRNAs(miRNA)是一类长度约为20-25个核苷酸的非编码单链小RNA分子, 目前许多研究表明在肝脏疾病中miRNA可以出现特异性改变, 在病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损伤、肝癌等疾病中有可能成为肝细胞损伤的无创标志物的新选择.

■同行评议者

朱传武, 教授, 主任医师, 苏州市第五人民医院肝病科

■ 研发前沿

但目前miRNA的研究大多基于动物实验,且能提供精确检验的方法如:qRT-PCR法和NGS法等价格较为昂贵。其研发前沿是获得人体实验数据阐明其变化规律,制定监测标准和正常值,提供方法简单、价格低廉的检测试剂,为临床诊断和抗病毒治疗的疗效评价提供新的分子标志物,为其他慢性肝病的治疗提供新的方法。

核苷酸的非编码单链小RNA分子,通过调控多种靶基因表达参与细胞增殖、细胞分化及细胞凋亡等诸多生命活动,具有重要的生物学功能^[1]。肝脏具有重要的生理功能,近年来的研究显示在病毒性肝炎、酒精性肝损伤、脂肪肝、肝细胞肝癌等慢性肝病的发病过程中,有许多miRNA参与^[2,3]。本文简要概述在上述慢性肝病过程中miRNA的变化及其对慢性肝病的临床意义。

1 miRNAs

miRNAs是一类长度约为20-25个核苷酸的非编码单链小RNA分子,他是一类通过调控mRNA降解、翻译、沉默最终改变靶基因蛋白表达的小单链RNA分子,其主要的功能是在转录后水平调控基因的表达,自1993年被发现后,已有大量研究显示miRNA在免疫和干细胞分化等领域有重要作用,是表观遗传学和基因分子领域研究的新热点。miRNA表达失调还与肿瘤发生相关,并且有些miRNA可能起抑癌基因或癌基因的作用^[1]。近年来的研究显示,miRNA不仅存在于细胞中,而且可以出现于循环中,与mRNA不同,循环中的miRNA对低酸环境耐受,同时对RNA酶的降解反应稳定^[4,5],因此可以作为活跃的生物学标志物^[5,6],由于细胞破坏或病理损伤,组织或器官特异性的细胞内miRNA会伴随细胞死亡或凋亡的过程被释放到血液中,被认为无创标志物的新选择。血清和组织中miRNA的表达检测已经在部分肿瘤疾病的诊断和预后判断中得到应用^[4,7,8]。

2 miRNA在肝脏疾病中的变化及其临床意义

以往对肝功能的评估标志物主要是转氨酶[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)]。但是转氨酶作为临床的标志物有一定的限制,如缺乏组织特异性,很难区分造成慢性肝损伤的两大病因:肝细胞损害和肝细胞炎症。由于病因不同,各种慢性肝病的病变范围及炎症的程度也有所不同,已有研究显示在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染、药物性肝损伤、肝癌和酒精性肝损伤等慢性肝病疾病中循环miRNA都出现相应的变化,尤其是miRNA-122,是目前研究较多的miRNA^[9-12]。miRNA-122定位于人染色体的18q21.31,是肝脏特异性高表达的miRNA,每个肝细胞表达量达50000拷贝以上,约占成人肝脏总miRNA的70%,

目前研究显示miRNA-122参与了肝细胞增殖、分化和凋亡等众多生物学过程^[6]。

2.1 miRNA在HBV感染中的变化 慢性HBV感染可导致miRNA的表达尤其是肝特异性miRNA分子的表达模式发生变化,这些变化可能与慢性持续性感染和疾病的进展有关,目前相关临床研究较多。Zhang等^[13]研究发现与HBV阴性相比,有77种miRNA在急性乙型肝炎感染中发生变化,有48种miRNA在慢乙型肝炎感染中发生变化。HBV影响miRNA变化的机制目前尚不明确,但目前的研究显示部分miRNA可以作为肝细胞损伤的生物学指标。Zhang等^[11]通过对83例慢性HBV感染者血清中miRNA表达的研究发认为,miRNA-122可作为肝组织损伤的标志物,具有良好的敏感性和特异性。除了miRNA-122,miRNA-21和miRNA-223在慢性HBV感染患者血清中也有升高,也可作为肝损伤的特异性标志物^[9]。且在HBV阳性的患者中,miRNA-21和miRNA-223水平的变化还可能乙型肝炎相关的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生及其转移有关^[14]。Waidmann等^[15]研究显示,慢性HBV感染者中miRNA-122的表达水平与血清中ALT、HBV DNA和乙型肝炎表面抗原的表达水平呈正相关;李祥云等^[16]发现在乙型肝炎感染的各个阶段血清miRNA-122水平均有升高,且其升高水平无统计学差异,提示miRNA-122和HBV感染无关,而与其引起的肝损害相关。但也有不同的研究结果显示,慢性乙型肝炎患者血清中miRNA-122的表达与ALT及HBV DNA均无明显相关^[17]。但目前的研究尚不能提供在HBV感染患者中miRNA变化的监测标准和正常值,如能进一步研究获得miRNA人体实验数据阐明其变化规律不仅有助于阐明慢性HBV感染的机制,而且为临床诊断和抗病毒治疗的疗效评价提供新的分子标志物和治疗靶点。

2.2 miRNA在酒精性肝病中的变化 酒精对肝脏的损伤除脂肪沉积以外,还可以通过前炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素(interleukin, IL)-6和IL-1 β 引起肝脏炎症^[18]。Szabo等^[19]的研究在小鼠复制酒精肝模型,检测其循环中miRNA-122有明显升高,同时miRNA-122的升高与ALT成正相关。与miRNA-122同时升高的还有巨噬细胞中miRNA-155的水平。但是在Toll样受体(Toll-like receptor 4, TLR4)缺乏和对氧化应激有保护因素的小鼠中,循环中的miRNA-122并不升高,这样的研究结果

提示循环中miRNA的升高与出现肝脏损伤有关而非与酒精摄入有关^[20]. 同时还有研究显示, 肠道的miRNA-212在酒精的诱导下可以上调, 从而抑制骨架蛋白(zonula occludens 1, ZO-1)等的表达, 导致肠道黏膜损伤, 细菌内毒素入侵也可引起肝脏损伤^[21]. 其他在动物实验中被认为是与酒精肝有关的miRNA还有miRNA-320、miRNA-486、miRNA-705、miRNA-1224的表达增加和miRNA-27b、miRNA-214、miRNA-199a、miRNA-192、miRNA-183的表达减少^[19]. 其中miRNA-126在酒精肝相关的HCC中有明显下降^[22].

2.3 miRNA在药物性肝损伤中的变化 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是临床上的常见病, 其影响的因素很多, 包括基因的变异、环境因素和个体差异如: 性别、年龄、营养状态、用药史及合并的基础疾病等. DILI的生物学指标要求应用简便、安全, 同时指导临床治疗方案, ALT对于DILI的诊断缺乏特异性, 目前有许多研究显示miRNA在DILI中也可作为无创检测的生物学指标^[10]. 对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)所致的急性肝功能衰竭在全球都有很高的死亡率^[23]. Szabo等^[19]的研究显示miRNA-122在小鼠应用APAP后3-6 h后即可升高, 且其伴随有ALT升高; 而miRNA-155的升高则伴有TNF- α 的升高. Starkey Lewis等^[24]的研究也表明, 在APAP所致的肝损伤中, miRNA-122的升高峰值和ALT相关, 而与凝血酶原时间及总胆红素无关. 由于miRNA-122不能鉴别出潜在的重症肝损伤, 因此不能单独作为药物性肝损伤的理想标志物. 作为药物性肝损伤由于APAP所致的肝损伤是肝脏坏死伴随炎症, 因此反映炎症的miRNA如miRNA-146a和miRNA-125b水平均有时间依赖性的升高^[19], 也有动物实验报道miRNA-192和miRNA-193的表达下调^[16]. 以上研究多基于动物实验, 由于实验方法的限制, 目前尚未能开展大规模临床检测^[25,26].

2.4 miRNA在肝细胞肝癌中的变化 研究表明, 约50%的miRNA位于肿瘤相关的基因组区域或脆性位点, 提示miRNA可能与肿瘤形成有密切关系^[27]. 在肝细胞肝癌的研究中利用microRNA芯片筛选发现miRNA-122、miRNA-192、miRNA-21、miRNA-223、miRNA-26a和miRNA-80都可以作为HCC的潜在标志物^[28].

Kutay等^[29]与Gramantieri等^[30]的研究显示在原发性肝细胞癌细胞或组织中miRNA-122的表达明显下调, 认为miRNA-122的下调导致

与肿瘤发生发展相关的靶基因, 如细胞周期素G1(Cyclin-G1)、抗凋亡蛋白Bcl-w等的表达增强. miRNA-122可直接抑制Cyclin-G1的表达, 其表达减少可导致细胞增殖过快而发生癌变, 而通过激活miRNA-122能够诱导HCC细胞凋亡^[31]. 甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)是目前临床诊断HCC的常用血清学标志物, 但仅70%左右的HCC患者血清内的AFP有明显增高, 且对于直径<3 cm的肝癌其敏感性仅为25%^[32]. HCC患者相关分析显示: miRNA-122与ALT及AFP均无明显相关^[17], miRNA-122有可希望成为一种HCC诊断的新的生物学标志物. 邢同京等^[33]的研究认为, DNA甲基化参与了肝特异性miRNA-122的表达调控, 且与肝癌细胞的凋亡密切相关, miRNA-122的甲基化调控可能在肝癌的发生和发展中起一定作用. 因此miRNA-122不仅可以作为肝癌诊断的生物学标志物, 更有希望成为肝癌治疗新的靶点.

miRNA不仅参与肝癌的发生, 在肝癌的侵袭和转移过程中也发挥着重要的作用^[34]. Budhu等^[35]的研究利用miRNA芯片技术检测了241例肝癌及癌旁样本中的miRNA的表达谱, 发现20个miRNA与肝细胞癌转移密切相关; 在与HCC患者预后相关miRNA的研究中, Giray等^[36]发现了19种miRNA的表达变化与HCC肝癌患者的预后密切相关. 其中miRNA-125b和miRNA155是与HCC患者预后相关的miRNA. miRNA-125b低表达的HCC术后患者预后较好, 而miRNA155在肝癌复发患者中表达上调, 可应用于HCC患者术后监控^[37,38].

2.5 miRNA在脂肪肝中的变化 在以肝脏脂肪过度沉积为特征的疾病如非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中, miRNA在代谢紊乱的发病过程中起重要的作用^[39]. miRNA-143是最早发现与脂肪肝有关的miRNA, 在脂肪细胞分化过程中出现高表达, 并可有效抑制脂肪细胞分化. miRNA-143的下调可明显降低脂肪特异性基因如葡萄糖转运蛋白4、激素敏感性脂肪酶和过氧化物酶体增殖物活化受体的表达, 阻止脂肪前体细胞向脂肪细胞分化, 诱导胰岛素抵抗, 而胰岛素抵抗正是脂肪性肝病发病的关键环节^[40].

miRNA-122参与了胆固醇和脂肪酸的代谢调控, 可以作为引起代谢综合征及肝脏脂肪代谢异常的标记^[33]. 在动物实验中, miRNA-122在

■相关报道

miRNA是近年来的研究热点, 其与慢性肝病及肝脏肿瘤的相关性研究很多, 目前已有动物实验将miRNA应用于慢性肝病的治疗, 如Hatakeyama等应用miRNA相关技术在动物模型中治疗脂肪肝取得了一定的疗效, 是相关研究中较有新意的研究方向.

■创新盘点

miRNA是近年来的研究热点,其与慢性肝病及肝脏肿瘤的相关性研究很多,目前已有动物实验将miRNA应用于慢性肝病的治疗,如Hatakeyama等应用miRNA相关技术在动物模型中治疗脂肪肝取得了一定的疗效,是相关研究中较有新意的研究方向。

脂肪肝的小鼠中表达减低,应用miRNA-122类似物使miRNA-122增加,脂质的荧光浓度明显下降。而应用miRNA-122抑制剂,脂质的荧光浓度则增加^[41]。其机制可能是抑制miRNA-122表达可以通过下调脂代谢过程中的关键酶-甲羟戊酸激酶,下调胆固醇和脂质代谢,在高脂饮食喂养的小鼠中,miRNA-122的抑制可以减少肝脏的脂肪变性^[42]。其他和肝脏脂肪代谢有关的miRNA还有miRNA-126、miRNA-24和miRNA-27b、miRNA-33、miRNA-34、miRNA-103、miR-104及miR-370等^[19,43]。Esau等^[44]的研究显示多肽基因转导系统(peptide-based gene delivery system, MPG)可以作为miRNA-122的转导入细胞膜的介质,为miRNA的转导入细胞调节胆固醇代谢等临床应用提供了有效的技术支持。

2.6 miRNA在肝纤维化进展中的变化 肝纤维化可以在许多慢性肝病过程中出现,miRNA在肝纤维化的组织中表达下调。肝脏星形细胞的活化反应在肝脏纤维化过程中起着重要的作用。Lakner等^[45]与Maubach等^[46]的研究显示在活化的星形细胞中miRNA-29家族(miRNA-29a, 29c)的表达下调,而在动物模型中证实miRNA29家族的表达增加是可以减少I型胶原和IV型胶原产生从而改善纤维化的过程^[47]。但是miRNA-29的这些变化没有肝脏特异性,在肾脏、肺、心肌纤维化中都可出现^[48]。动物实验表明miRNA-221/222^[49,50]、miRNA-19b^[51]在纤维化的肝脏组织中的表达低于正常肝脏组织,且这种降低与肝脏星形细胞的活化程度相关,且随着纤维化进程而加重,提示这些miRNA可以作为反映肝脏纤维化程度的生物学指标。

3 结论

目前有许多治疗方面的研究包括抑制和促进miRNA表达,来治疗慢性肝损伤。其中较有希望的是临床前期试验表明通过应用抗miRNA-122的抑制剂可以HCV RNA的水平,这种抑制有剂量依赖关系且并没有发现病毒抵抗^[52]。此外在动物实验中有报道应用抗miRNA的寡聚核苷酸抗体可以减少肝细胞中miRNA-122的含量,可以改善脂肪肝^[53]。

miRNA,特别是肝脏特异性miRNA-122与慢性肝脏疾病关系密切,可以作为肝脏损伤和肝脏炎症的生物学标志物。但是由于缺乏标准的定量检测方法,miRNA作为慢性肝病生物学指标的临床价值还需要进行仔细的评估,需要

大样本临床试验予以验证。目前miRNA的研究大多基于动物实验,且能提供精确检验的方法如:qRT-PCR法(quantitative real-time polymerase chain reaction)和NGS法等价格较为昂贵^[42,54]。如能提供方法简单、价格低廉的检测试剂不仅有助于阐明慢性HBV感染的机制,而且为临床诊断和抗病毒治疗的疗效评价提供新的分子标志物,还可以为酒精性肝病、药物性肝损伤、脂肪肝和肝细胞肝癌等治疗提供新的靶点。

4 参考文献

- 1 Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature* 2004; 431: 350-355 [PMID: 15372042]
- 2 方晨, 黄惠芳, 邹伟. miRNA-肝病治疗的新靶点. *中国生物化学与分子生物学报* 2012; 28: 793-796
- 3 许蜜蝶, 李维卿, 余宏宇. MicroRNAs与慢性肝病病变相关性的研究进展. *第二军医大学学报* 2010; 31: 896-899
- 4 Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Zhang Y, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Wang J, Zen K, Zhang J, Zhang CY. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; 18: 997-1006 [PMID: 18766170 DOI: 10.1038/cr.2008.282]
- 5 Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, Peterson A, Noteboom J, O'Brian K, Allen A, Lin DW, Urban N, Drescher CW, Knudsen BS, Stirewalt DL, Gentleman R, Vessella RL, Nelson PS, Martin DB, Tewari M. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 10513-10518 [PMID: 18663219 DOI: 10.1073/pnas.0804549105]
- 6 Bala S, Marcos M, Szabo G. Emerging role of microRNAs in liver diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5633-5640 [PMID: 19960558]
- 7 Ji F, Yang B, Peng X, Ding H, You H, Tien P. Circulating microRNAs in hepatitis B virus-infected patients. *J Viral Hepat* 2011; 18: e242-e251 [PMID: 21692939 DOI: 10.1111/j.1365-2893]
- 8 Li G, Cai G, Li D, Yin W. MicroRNAs and liver disease: viral hepatitis, liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Postgrad Med J* 2014; 90: 106-112 [PMID: 24243965]
- 9 Xu J, Wu C, Che X, Wang L, Yu D, Zhang T, Huang L, Li H, Tan W, Wang C, Lin D. Circulating microRNAs, miR-21, miR-122, and miR-223, in patients with hepatocellular carcinoma or chronic hepatitis. *Mol Carcinog* 2011; 50: 136-142 [PMID: 21229610 DOI: 10.1002/mc.20712]
- 10 Hornby RJ, Starkey Lewis P, Dear J, Goldring C, Park BK. MicroRNAs as potential circulating biomarkers of drug-induced liver injury: key current and future issues for translation to humans. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7: 349-362 [PMID: 24694030 DOI: 10.1586/17512433]
- 11 Zhang Y, Jia Y, Zheng R, Guo Y, Wang Y, Guo H, Fei M, Sun S. Plasma microRNA-122 as a biomarker for viral-, alcohol-, and chemical-related hepatic diseases. *Clin Chem* 2010; 56: 1830-1838 [PMID: 20930130 DOI: 10.1373/clinchem.2010.147850]

- 12 van der Ree MH, de Bruijne J, Kootstra NA, Jansen PL, Reesink HW. MicroRNAs: role and therapeutic targets in viral hepatitis. *Antivir Ther* 2014 Mar 18. [Epub ahead of print] [PMID: 24642660 DOI: 10.3851/IMP2766]
- 13 Zhang ZZ, Liu X, Wang DQ, Teng MK, Niu LW, Huang AL, Liang Z. Hepatitis B virus and hepatocellular carcinoma at the miRNA level. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3353-3358 [PMID: 21876625 DOI: 10.3748/wjg.v17.i28.3353]
- 14 Takahashi K, Yan I, Wen HJ, Patel T. microRNAs in liver disease: from diagnostics to therapeutics. *Clin Biochem* 2013; 46: 946-952 [PMID: 23396165 DOI: 10.1016/j.clinbiochem]
- 15 Waidmann O, Bihrer V, Pleli T, Farnik H, Berger A, Zeuzem S, Kronenberger B, Piiper A. Serum microRNA-122 levels in different groups of patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat* 2012; 19: e58-e65 [PMID: 22239527 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2011.01536.x]
- 16 李祥云, 陈兆军, 潘峰, 刘玉华. Micro-RNA-122在不同时期慢性乙肝患者外周血浆中表达变化的研究. *中国卫生检验杂志* 2013; 23: 874-877
- 17 姜丹凤, 邢同京, 黄俊星, 徐祖龙. 微小RNA-122和29在乙型肝炎病毒感染相关肝病中的表达及临床意义. *中华临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 1085-1088
- 18 Szabo G, Mandrekar P, Petrask J, Catalano D. The unfolding web of innate immune dysregulation in alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 782-786 [PMID: 21284666 DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01398.x]
- 19 Szabo G, Bala S. MicroRNAs in liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 542-552 [PMID: 23689081 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.87]
- 20 Bala S, Marcos M, Kodys K, Csak T, Catalano D, Mandrekar P, Szabo G. Up-regulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor [alpha] (TNF[alpha]) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease. *J Biol Chem* 2011; 286: 1436-1444 [PMID: 21062749 DOI: 10.1074/jbc.M110.145870]
- 21 Tang Y, Banan A, Forsyth CB, Fields JZ, Lau CK, Zhang LJ, Keshavarzian A. Effect of alcohol on miR-212 expression in intestinal epithelial cells and its potential role in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32: 355-364 [PMID: 18162065]
- 22 Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Pelletier L, Rebouissou S, Zucman-Rossi J. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations. *Hepatology* 2008; 47: 1955-1963 [PMID: 18433021 DOI: 10.1002/hep.22256]
- 23 Craig DG, Lee A, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: the current management of acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 345-358 [PMID: 19845566 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04175.x]
- 24 Starkey Lewis PJ, Merz M, Couttet P, Grenet O, Dear J, Antoine DJ, Goldring C, Park BK, Moggs JG. Serum microRNA biomarkers for drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 291-293 [PMID: 22828715 DOI: 10.1038/clpt.2012.101]
- 25 Shi Q, Yang X, Mendrick DL. Hopes and challenges in using miRNAs as translational biomarkers for drug-induced liver injury. *Biomark Med* 2013; 7: 307-315 [PMID: 23547824 DOI: 10.2217/bmm.13.9]
- 26 Wang Y, Chen T, Tong W. miRNAs and their application in drug-induced liver injury. *Biomark Med* 2014; 8: 161-172 [PMID: 24521012 DOI: 10.2217/bmm.13.147]
- 27 朱丽敏, 张思泉, 朱聪, 王青, 纪婷, 丁先峰. microRNAs在肝细胞癌中的调控机制及临床应用. *医学分子生物学杂志* 2013; 12: 360-364
- 28 Zhou J, Yu L, Gao X, Hu J, Wang J, Dai Z, Wang JF, Zhang Z, Lu S, Huang X, Wang Z, Qiu S, Wang X, Yang G, Sun H, Tang Z, Wu Y, Zhu H, Fan J. Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4781-4788 [PMID: 22105822 DOI: 10.1200/JCO.2011.38.2697]
- 29 Kutay H, Bai S, Datta J, Motiwala T, Pogribny I, Frankel W, Jacob ST, Ghoshal K. Downregulation of miR-122 in the rodent and human hepatocellular carcinomas. *J Cell Biochem* 2006; 99: 671-678 [PMID: 16924677]
- 30 Gramantieri L, Ferracin M, Fornari F, Veronese A, Sabbioni S, Liu CG, Calin GA, Giovannini C, Ferrazzi E, Grazi GL, Croce CM, Bolondi L, Negrini M. Cyclin G1 is a target of miR-122a, a microRNA frequently down-regulated in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2007; 67: 6092-6099 [PMID: 17616664]
- 31 Young DD, Connelly CM, Grohmann C, Deiters A. Small molecule modifiers of microRNA miR-122 function for the treatment of hepatitis C virus infection and hepatocellular carcinoma. *J Am Chem Soc* 2010; 132: 7976-7981 [PMID: 20527935 DOI: 10.1021/ja910275u]
- 32 Stefaniuk P, Cianciara J, Wiercinska-Drapalo A. Present and future possibilities for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 418-424 [PMID: 20101765]
- 33 邢同京, 徐洪涛, 余文庆, 姜丹凤. 启动子区甲基化对miRNA-122表达及肝癌细胞增殖和凋亡的影响. *中华肝胆外科杂志* 2012; 18: 938-942
- 34 郑燕, 魏金旺, 盛媛媛, 乔鹏, 董琼珠, 钦伦秀. 肝癌转移和预后相关的miRNA. *分子诊断与治疗杂志* 2011; 3: 344-350
- 35 Budhu A, Jia HL, Forgues M, Liu CG, Goldstein D, Lam A, Zanetti KA, Ye QH, Qin LX, Croce CM, Tang ZY, Wang XW. Identification of metastasis-related microRNAs in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47: 897-907 [PMID: 18176954 DOI: 10.1002/hep.22160]
- 36 Giray BG, Emekdas G, Tezcan S, Ulger M, Serin MS, Sezgin O, Altintas E, Tiftik EN. Profiles of serum microRNAs; miR-125b-5p and miR223-3p serve as novel biomarkers for HBV-positive hepatocellular carcinoma. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 4513-4519 [PMID: 24595450 DOI: 10.1007/s11033-014-3322-3]
- 37 Li W, Xie L, He X, Li J, Tu K, Wei L, Wu J, Guo Y, Ma X, Zhang P, Pan Z, Hu X, Zhao Y, Xie H, Jiang G, Chen T, Wang J, Zheng S, Cheng J, Wan D, Yang S, Li Y, Gu J. Diagnostic and prognostic implications of microRNAs in human hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2008; 123: 1616-1622 [PMID: 18649363 DOI: 10.1002/ijc.23693]
- 38 Han ZB, Chen HY, Fan JW, Wu JY, Tang HM, Peng ZH. Up-regulation of microRNA-155 promotes cancer cell invasion and predicts poor survival of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138: 153-161 [PMID: 22071603 DOI: 10.1007/s00432-011-1076-z]
- 39 Rottiers V, Näär AM. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol*

■应用要点
miRNAs在许多肝脏疾病中出现特异性改变, 可以反应肝脏组织的病理改变, 如能进一步研究获得人体实验数据阐明其变化规律, 制定监测标准和正常值, 提供方法简单、价格低廉的检测试剂, 则可以为慢性肝病的评估提供新的分子标志物, 为慢性肝病的治疗提供新的思路和方法。

■同行评价

本文综述了近年来miRNAs在各种慢性肝病中的变化,涉及到其在细胞、动物、人体组织学和血清学中的变化,试图说明miRNAs在肝病发病机制、诊断和药物疗效等方面的作用,具有一定的参考意义。

- 2012; 13: 239-250 [PMID: 22436747 DOI: 10.1038/nrm3328]
- 40 万星勇, 虞朝辉, 厉有名. 微小RNA在脂肪性肝病研究中的新进展. 国际消化病杂志 2012; 32: 262-263
- 41 Nie YQ, Cao J, Zhou YJ, Liang X, Du YL, Wan YJ, Li YY. The effect of miRNA-122 in regulating fat deposition in a cell line model. *J Cell Biochem* 2014; 115: 839-846 [PMID: 24288170 DOI: 10.1002/jcb.24725]
- 42 Wang L, Tang W, Yan S, Zhou L, Shen T, Huang X, Dou L, Wang M, Yu S, Li J. Efficient delivery of miR-122 to regulate cholesterol metabolism using a non-covalent peptide-based strategy. *Mol Med Rep* 2013; 8: 1472-1478 [PMID: 24065042 DOI: 10.3892/mmr.2013.1691]
- 43 Vickers KC, Shoucri BM, Levin MG, Wu H, Pearson DS, Osei-Hwedie D, Collins FS, Remaley AT, Sethupathy P. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia. *Hepatology* 2013; 57: 533-542 [PMID: 22777896 DOI: 10.1002/hep.25846]
- 44 Esau C, Davis S, Murray SF, Yu XX, Pandey SK, Pear M, Watts L, Booten SL, Graham M, McKay R, Subramaniam A, Propp S, Lollo BA, Freier S, Bennett CF, Bhanot S, Monia BP. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab* 2006; 3: 87-98 [PMID: 16459310]
- 45 Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310 [PMID: 22278637 DOI: 10.1002/hep.25613]
- 46 Maubach G, Lim MC, Chen J, Yang H, Zhuo L. miRNA studies in in vitro and in vivo activated hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 2748-2773 [PMID: 21734783 DOI: 10.3748/wjg.v17.i22]
- 47 Kwiecinski M, Noetel A, Elfimova N, Trebicka J, Schievenbusch S, Strack I, Molnar L, von Brandenstein M, Töx U, Nischt R, Coutelle O, Dienes HP, Odenthal M. Hepatocyte growth factor (HGF) inhibits collagen I and IV synthesis in hepatic stellate cells by miRNA-29 induction. *PLoS One* 2011; 6: e24568 [PMID: 21931759 DOI: 10.1371/journal.pone.0024568]
- 48 He Y, Huang C, Lin X, Li J. MicroRNA-29 family, a crucial therapeutic target for fibrosis diseases. *Biochimie* 2013; 95: 1355-1359 [PMID: 23542596 DOI: 10.1016/j.biochi.2013.03.010]
- 49 Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, Sekiya Y, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. MicroRNA-221/222 up-regulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis. *Gut* 2012; 61: 1600-1609 [PMID: 22267590]
- 50 Shen WJ, Dong R, Chen G, Zheng S. microRNA-222 modulates liver fibrosis in a murine model of biliary atresia. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 446: 155-159 [PMID: 24569080 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.02.065]
- 51 郭晓冬, 熊璐, 张红萍, 周艳贤, 杨美, 章方莉, 刘树红, 李进. 肝纤维化进程中miRNA-1 9b表达变化的研究. 现代生物医学进展 2013; 13: 611-613
- 52 Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, Zeuzem S, Rodriguez-Torres M, Patel K, van der Meer AJ, Patack AK, Chen A, Zhou Y, Persson R, King BD, Kauppinen S, Levin AA, Hodges MR. Treatment of HCV infection by targeting microRNA. *N Engl J Med* 2013; 368: 1685-1694 [PMID: 23534542 DOI: 10.1056/NEJMoa1209026]
- 53 Hatakeyama H, Murata M, Sato Y, Takahashi M, Minakawa N, Matsuda A, Harashima H. The systemic administration of an anti-miRNA oligonucleotide encapsulated pH-sensitive liposome results in reduced level of hepatic microRNA-122 in mice. *J Control Release* 2014; 173: 43-50 [PMID: 24511611]
- 54 Wang K, Yuan Y, Cho JH, McClarty S, Baxter D, Galas DJ. Comparing the MicroRNA spectrum between serum and plasma. *PLoS One* 2012; 7: e41561 [PMID: 22859996 DOI: 10.1371/journal.pone.0041561]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

