

长链非编码RNA与肝脏相关疾病及损伤的关系

刘江, 苏松

■背景资料

既往研究普遍认为长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是转录过程的副产物, 不具有生物学功能, 是基因转录的“噪音”, 但近期越来越多的研究证明, lncRNA能够在表观遗传水平、转录及转录后水平影响基因的表达, 广泛参与机体几乎所有的生理病理过程。

刘江, 苏松, 泸州医学院附属医院肝胆外科 四川省泸州市 646000

刘江, 住院医师, 主要从事肝胆外科疾病的研究。

2014年四川省科技厅应用基础项目, No. 2014JY0068

作者贡献分布: 刘江负责文献检索与论文撰写; 苏松负责审阅与修改。

通讯作者: 苏松, 副教授, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院肝胆外科。
13882778554@163.com
电话: 0830-3165903

收稿日期: 2015-09-25
修回日期: 2015-10-26
接受日期: 2015-11-17
在线出版日期: 2015-12-28

Relationship between long non-coding RNAs and liver-related diseases and injuries

Jiang Liu, Song Su

Jiang Liu, Song Su, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: 2014 Applied Basic Project of Sichuan Provincial Science and Technology Department, No. 2014JY0068

Correspondence to: Su Song, Associate Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. 13882778554@163.com

Received: 2015-09-25
Revised: 2015-10-26
Accepted: 2015-11-17
Published online: 2015-12-28

■同行评议者

李华, 教授, 中山大学器官移植研究所, 中山大学附属第三医院肝脏移植中心

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of non-coding RNAs >200 bp in length. In recent years, it was discovered that lncRNAs play an important role in many physiological processes, such as transcription activation, transcriptional interference, X chromosome silencing, genomic imprinting and chromatin modification, transport and so on. More and more studies show alterations of lncRNA expression in primary liver cancer, hepatitis and other liver diseases. This paper reviews the relationship between long non-coding RNAs and liver-related diseases and injuries.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Long noncoding RNAs; Liver disease; Liver cancer

Liu J, Su S. Relationship between long non-coding RNAs and liver-related diseases and injuries. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(36): 5784-5789 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5784.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i36.5784>

摘要

长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是指长度超过200 bp的非编码RNA, 他是非编码RNA的一种, 一般不编码蛋白质。起初人们只是认为lncRNA是一种无意义的转录副产物, 在人体的生命过程中没有特殊的意义, 但是随着深入的研究, 人们发现长链非编码RNA在人体的很多功能中都发挥了重要的作用, 比如转录激活、

转录干扰、X染色体沉默、基因组印记以及染色质修饰、核内运输等生物生理功能中都能见到lncRNA的身影。越来越多的研究发现lncRNA与肿瘤的发生有关,与肝癌相关的lncRNA参与肝癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、远处转移以及新生血管的形成等各个过程^[3],从而为肝癌的诊断和治疗提供新的研究方向。目前研究^[4]发现与肝癌相关性较强的lncRNA有:HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)、肺腺癌转移相关因子1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)、母系印记基因3(maternal expressed gene 3, MEG3)和H19等。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 长链非编码RNA; 肝脏疾病; 肝癌

核心提示: 本次综述报道了相关长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)在肝脏疾病的发病中可能存在的作用及机制,突破了以往的相较于短链非编码RNA(miRNA), lncRNA不具有生物学功能的这一观点,为我们进一步明确肝脏疾病以及机体各种疾病的诊断、治疗提供了新的线索和思路。

刘江, 苏松. 长链非编码RNA与肝脏相关疾病及损伤的关系. 世界华人消化杂志 2015; 23(36): 5784-5789 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/5784.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i36.5784>

0 引言

人类基因组中约70%-90%的基因可以转录为RNA。在这些RNA中只有2%可以翻译为蛋白质,其他不能翻译为蛋白质的RNA统称为非编码RNA。根据长度是否大于200核苷酸可将非编码RNA分为短链非编码RNA和长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)。lncRNA在许多生物过程中发挥着重要作用,但目前许多研究还处于起步阶段,在各种疾病的发生发展中的相关机制还有待进一步深入。

1 lncRNA与肝癌的关系

原发性肝癌90%是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC),其他是胆管细胞癌和混合性肝癌等。在中国,肝癌患者多经历慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化、肝癌3个阶段^[1]。肝癌的治疗包括外科手术治疗、放射治疗和药物治疗。由于肝癌对放射治疗敏感性差,而常规化疗药物如阿霉素、氟尿嘧啶、顺铂等药物不仅不良反应严重,而且通常也不能明显缓解疾病活着延长生命,因此目前肝癌的治疗仍以外科手术切除为主。但由于肝癌发病隐匿,早期诊断困难,肿瘤细胞生长迅速,能进行手术

治疗的患者不到30%,即使手术以后复发率也很高,使得肝癌患者预后极差^[2]。近年来有研究发现lncRNA与肿瘤的发生有关,与肝癌相关的lncRNA参与肝癌细胞的增殖、凋亡、侵袭、远处转移以及新生血管的形成等各个过程^[3],从而为肝癌的诊断和治疗提供新的研究方向。目前研究^[4]发现与肝癌相关性较强的lncRNA有:HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)、肺腺癌转移相关因子1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)、母系印记基因3(maternal expressed gene 3, MEG3)和H19等。

HOTAIR是一个长度为2.2 kb的基因,定位于染色体12q.13.13的HOXC家族中HOXC11与HOXC12之间的位点上,属于基因间lncRNA^[5],作为lncRNA一员,HOTAIR被证实在肿瘤发生发展中起重要作用^[6,7]。Yang等^[8]利用实时荧光定量PCR(real-time quantitative PCR, qRT-PCR)对随机抽取的50例肝癌患者肝癌组织和癌旁组织中HOTAIR表达水平进行定量检测,发现64%的患者肝癌组织中HOTAIR表达水平高于癌旁组织。Geng等^[9]对63例肝癌手术切除的患者进行回顾性研究,发现存在淋巴结转移的患者其肝癌组织相较于无淋巴结转移患者的肝癌组织的HOTAIR表达水平升高更明显,提示HOTAIR可作为肝癌有无淋巴结转移的潜在生物标志物。

MEG3是定位于人类染色体14q32.3中的印记基因,其在小鼠中的同源物为母系印记基因Gtl2^[10]。MEG3可调控抑癌基因p53的转录活性及其靶基因的表达。过表达MEG3可导致P53蛋白水平增加,并能促进P53的转录活性。同时MEG3亦可调控部分p53靶基因的表达,如EGR1、IL8、TGFA和GADD45A等^[11]。人lncRNA基因H19位于人染色体11p15.5,全长2.3 kb,是最先被报道的lncRNA基因之一^[12]。有研究^[13]表明H19在正常肝细胞中呈低表达,肝癌发生时其表达明显升高。比如Zhang等^[14]研究证实H19可以抑制肝癌进展,在肝癌组织的不同区域,H19的表达水平各不相同。Matouk等^[15]发现在肝癌中H19和Slug相互作用促使肿瘤细胞由上皮细胞向间质细胞转移,从而增加其侵袭力。在绝大多数原发性肝癌中,H19的表达水平较甲胎蛋白水平高,可起到癌基因的作用^[16],其与甲胎蛋白联合检测有助于肝癌早期诊断。MALAT1定位于染色11q13上,全长约7 kb^[17]。

■ 研究前沿

由于目前lncRNA在机体健康与疾病状态下的作用成为研究的热点,本文较系统地报道了lncRNA与肝脏相关疾病可能存在的关系,将进一步推动对肝脏疾病发病机制与治疗的认识。

■ 相关报道

lncRNA被认为在生命过程中具有生物学作用以来, 主要的研究多集中在肿瘤方面, 可能参与肿瘤的发生、发展、转归等过程。在肝脏疾病方面也以与肝癌的关系研究最多, 但与肝脏缺血再灌注、酒精性肝病等疾病报道较少见。

MALAT1已被证明主要通过调节转录或转录后起作用的^[18,19]。在肝癌早期, lncRNA MALAT1表达水平即上升为正常细胞的6倍^[20]。Lai等^[21]证实MALAT1与许多实体肿瘤和癌症的转移、复发相关。Lin等^[17]还发现MALAT1的同源lncRNA基因*hepcarcin*, 其在肝癌组织中的表达量也显著上调。

此外, 有研究^[22]发现肝癌高表达的lncRNA (long non-coding RNA high expressed in hepatocellular carcinoma, lncRNA HEIH)在肝癌组织中的表达水平明显升高, 他通过作用于多梳蛋白-zeste同源序列2的增强子(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)调控其靶基因的表达, 进而影响细胞增殖。下调lncRNA HEIH水平后可使肝癌细胞周期停滞, 增殖能力降低。肝癌微血管浸润相关的lncRNA(long non-coding RNA associated with microvascular invasion in HCC, lncRNA MVIH)是一个新发现的与肝癌侵袭有关的lncRNA。有研究^[23,24]发现lncRNA MVIH能通过降低抗血管生成蛋白的表达量减弱其抑制血管生成作用, 促进肝癌的侵袭与转移, lncRNA MVIH水平与血清中磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)的水平负相关, 与肝癌组织微血管密度正相关, 可作为判断肝癌转移的独立标志物。肝癌高表达基因(highly up-regulated in liver cancer, HULC)还可以发挥内源性竞争RNA的作用, 即通过抑制miR-372上调CAMP依赖蛋白激酶 β 的表达, 保护相应靶标mRNA免受miRNA的抑制与降解, 对肝癌的发生发展有重要的调控作用^[25]。

2 lncRNA与乙型肝炎相关肝癌的关系

在已知的肝癌的发病因素中, 慢性乙型肝炎病毒感染占据首位。全球HCC病例的60%, 流行地区病例的70%以上被认为是由于HBV感染引起的^[26]。目前关于HBV HCC的发生发展机制, 有大量研究认为HBcAg蛋白、HBV基因突变、HBV基因多态性(包括端粒酶的多态性)、HBx蛋白表达、HBV免疫反应失调等均参与肝癌的发生发展过程^[27-35]。而通过对HBV结构和功能的深入研究发现, 病毒结构中肿瘤发生关系最密切的部分就是X基因^[36]他编码产生的HBx蛋白, 被认为可以从各种不同的途径影响肝细胞的生物学功能, 进而导致肿瘤的发生。黄金凤^[37]通过转基因动物实验证实HBx蛋

白可以下调lncRNA-AK050349的表达, 而过表达lncRNA-AK050349在体内可抑制肿瘤的生长, 促进肿瘤细胞的分化, 对肝脏有一定的保护作用, 且lncRNA-AK050349可与细胞骨架蛋白Vimentin结合, 抑制肿瘤的远处转移。从而lncRNA-AK050349在HBV相关肝癌肿瘤生长和转移中的作用为我们治疗HBV相关肝癌提供了新的思路和靶向。为发展使用外源合成的lncRNAs作为表观遗传学药物治疗HBV相关性肝癌提供了有力的理论支持。Huang等^[38]还发现HBx可与lncRNA结合抑制肝癌的发生, 即HBx通过结合中间丝波形蛋白下调lncRNA的表达, 从而抑制肝癌肿瘤组织的新陈代谢。该研究还提示, lncRNAs往往在肿瘤前期异常表达, 他可能与肝癌早期的发生有关。

3 lncRNA与肝硬化的关系

肝硬化是肝脏细胞广泛损伤后, 由纤维组织扰乱正常肝脏组织结构弥漫性伴结节增生而形成。同时, 肝硬化也是各种慢性肝病发展的终末阶段, 也是慢性肝病导致患者生活质量、劳动力下降或死亡的主要原因^[39], 患者多因上消化道出血、肝性脑病、肝肾综合征、感染而死亡^[40]目前关于揭示lncRNA与病毒性肝炎所致肝硬化关系的文章国内尚未见报道。此外, 原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)是一种以肝小叶汇管区淋巴细胞浸润、小胆管炎性破坏、血清特征性抗线粒体抗体(anti-mitochondrial antibody, AMA)阳性为特征的自身免疫性肝病^[41]。张蕾等^[42]通过实验比较PBC患者和健康个体PBMC中lncRNA-AK053349的相对表达量, 发现PBC患者lncRNA-AK053349较健康个体明显增高, 说明lncRNA-AK053349参与了PBC的发病机制。Mayo危险评分是临床医师用来评价PBC患者肝功能状态的常用指标, 并发现lncRNA-AK053349的表达与PBC患者的组织学分期Mayo评分密切相关。这一方面进一步印证了lncRNA-AK053349参与PBC发病机制的结论, 另一方面也说明了lncRNA-AK053349是PBC潜在的疾病标志物, 检测PBC中lncRNA-AK053349的表达, 有助于判断PBC患者的病情。

4 lncRNA与药源性肝损伤的关系

药物性肝损伤是一种常见的药物不良反应, 也

是临床上常见的肝损伤类型, 是肝纤维化、肝硬化乃至肝脏肿瘤等终末期肝病发生发展的重要因素, 通常表现为由药物及其代谢产物引起的肝功能检测的异常, 临床上的表现缺乏特异性, 常伴有乏力、纳差、恶心、厌油及右上腹部不适、黄疸, 实验室检查有谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)及谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)升高及凝血酶原时间延长^[43,44], 周军等^[45]通过利用lncRNA芯片技术检测小鼠正常肝组织和对乙酰氨基酚诱导的药物性肝损伤肝组织中的lncRNA表达谱的变化, 从而发现在药物性肝损伤的肝组织中有lncRNA的明显上调及下调(上调的lncRNA有: A130040M12Rik、Loc100861856、Gm19933等, 下调的lncRNA有: C730036E19Rik、Gm19894、13000015D01Rik等), 提示这些lncRNA可能参与药物性肝损伤的发生、发展以及分子调控的过程。

5 lncRNA与肝脏缺血再灌注的关系

目前关于lncRNA与缺血再灌注的研究主要集中于心脏、肾脏等器官, 与肝脏缺血再灌注的研究和报道甚少。Chen等^[46]利用芯片技术探究在小鼠肝脏缺血再灌注的lncRNA表达谱的变化, 发现lncRNA AK139328表达量在所有上调lncRNA中最高。由siRNA介导的肝脏lncRNA AK139328表达下调可降低血浆转氨酶活性, 降低Caspase3的活化而减少肝脏缺血再灌注坏死区。同时, lncRNA AK139328表达下调可增加信号蛋白包括磷酸化Akt、糖原合酶激酶3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)和内皮型一氧化氮合酶的数量。此外, lncRNA AK139328表达下调可减少巨噬细胞的释放, 抑制核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)活性和炎症细胞因子表达。表明沉默lncRNA AK139328可成为外科诊断、治疗肝脏疾病以及肝脏移植的新途径。Chen等^[47]还通过利用RT-PCR、微阵列实验, 比较肝脏缺血再灌注后肝脏和血浆中下调lncRNA的差异, 发现lncRNA AK013346虽然表达量在缺血再灌注肝脏只增加了1.7倍, 但在肝脏缺血再灌注疾病中却是重要的信号标记, 认为lncRNA AK013346可作为评估肝脏缺血再灌注损失严重程度的分子标记。

6 lncRNA与酒精性肝病的关系

酒精代谢产物可与肝细胞内的蛋白质及其他

复合分子物质形成加和物, 不仅影响原蛋白质及复合分子物质功能的发挥, 影响正常肝细胞功能, 而且会诱发病理免疫反应, 导致肝细胞炎症、坏死、纤维化及肝硬化等^[48]。Oliva等^[49]发现在有马洛里小体形成的酒精性肝病及非酒精性肝病的小鼠肝细胞中, 可发现H19表达上调, MEG3下调, 喂养S-腺苷甲硫氨酸能阻止上述lncRNA的改变, 从而为治疗酒精性肝病提供了新的线索。

7 结论

既往研究普遍认为lncRNA是转录过程的副产物, 不具有生物学功能, 是基因转录的“噪音”^[50], 但近期越来越多的研究证明, lncRNA能够在表观遗传水平、转录及转录后水平影响基因的表达, 广泛参与机体几乎所有的生理病理过程^[51]。随着研究的不断深入, lncRNA与机体疾病的关系也慢慢被揭开。目前有关lncRNA与机体疾病的研究多集中于肿瘤方面, 虽然lncRNA在肝癌、乙型肝炎、药源性肝损伤等肝脏疾病的研究尚处于起步阶段, 具体调控机制有待进一步研究。然而有关lncRNA分子的研究为揭示肝脏相关疾病的发病机制提供了一个新的研究视点, 必将推动我们对肝脏疾病的发病机制的认识和理解, 也为肝脏相关疾病的治疗带来了希望和突破点。

8 参考文献

- 1 Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat* 2009; 16: 453-463 [PMID: 19302335 DOI: 10.1111/j.1365-2893]
- 2 田学禄. 肝癌治疗药物的研究新进展. *中国药业* 2009; 18: 64
- 3 Wapinski O, Chang HY. Long noncoding RNAs and human disease. *Trends Cell Biol* 2011; 21: 354-361 [PMID: 21550244 DOI: 10.1016/j.tcb.2011.04.001]
- 4 Tsang WP, Kwok TT. Riboregulator H19 induction of MDR1-associated drug resistance in human hepatocellular carcinoma cells. *Oncogene* 2007; 26: 4877-4881 [PMID: 17297456 DOI: 10.1038/sj.onc.1210266]
- 5 莫晓聪, 林燕娴, 季珏尧, 刘驰裕, 杨平珊, 杨霞. 长链非编码RNA HOTAIR在肝肿瘤中的研究进展. *中国医学工程* 2015; 23: 203-204
- 6 Wan Y, Chang HY. HOTAIR: Flight of noncoding RNAs in cancer metastasis. *Cell Cycle* 2010; 9: 3391-3392 [PMID: 20864820]
- 7 Gutschner T, Diederichs S. The hallmarks of cancer: a long non-coding RNA point of view. *RNA Biol* 2012; 9: 703-719 [PMID: 22664915 DOI: 10.4161/rna.20481395]
- 8 Yang Z, Zhou L, Wu LM, Lai MC, Xie HY, Zhang

创新盘点

本文查阅相关文献, 较系统地报道了lncRNA与肝脏疾病的关系, 国内尚未见有关报道lncRNA与肝脏缺血再灌注关系的文章。

应用要点

本文章提示, lncRNA广泛参与机体的各种疾病, 在肝脏疾病中也不例外, 在未来的很长一段时间里, lncRNA无疑将继续是大家研究的热点和重点, 通过更加深入的研究, lncRNA可能成为诊断、治疗相关疾病的新手段。

- 9 Geng YJ, Xie SL, Li Q, Ma J, Wang GY. Large intervening non-coding RNA HOTAIR is associated with hepatocellular carcinoma progression. *J Int Med Res* 2011; 39: 2119-2128 [PMID: 22289527]
- 10 Miyoshi N, Wagatsuma H, Wakana S, Shiroishi T, Nomura M, Aisaka K, Kohda T, Surani MA, Kaneko-Ishino T, Ishino F. Identification of an imprinted gene, Meg3/Gtl2 and its human homologue MEG3, first mapped on mouse distal chromosome 12 and human chromosome 14q. *Genes Cells* 2000; 5: 211-220 [PMID: 10759892]
- 11 朱娟娟, 付汉江, 朱捷, 张胜权, 郑晓飞. 非编码基因MEG3稳定表达细胞株简况及其对p53转录活性的影响. *军事医学* 2011; 35: 424-427
- 12 Brannan CI, Dees EC, Ingram RS, Tilghman SM. The product of the H19 gene may function as an RNA. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 28-36 [PMID: 1688465]
- 13 Gabory A, Ripoche MA, Yoshimizu T, Dandolo L. The H19 gene: regulation and function of a non-coding RNA. *Cytogenet Genome Res* 2006; 113: 188-193 [PMID: 16575179]
- 14 Zhang L, Yang F, Yuan JH, Yuan SX, Zhou WP, Huo XS, Xu D, Bi HS, Wang F, Sun SH. Epigenetic activation of the MiR-200 family contributes to H19-mediated metastasis suppression in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 577-586 [PMID: 23222811 DOI: 10.1093/carcin/bgs381]
- 15 Matouk IJ, Raveh E, Abu-lail R, Mezan S, Gilon M, Gershtain E, Birman T, Gallula J, Schneider T, Barkali M, Richler C, Fellig Y, Sorin V, Hubert A, Hochberg A, Czerniak A. Oncofetal H19 RNA promotes tumor metastasis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843: 1414-1426 [PMID: 24703882 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.03.023]
- 16 Matouk IJ, DeGroot N, Mezan S, Ayesh S, Abu-lail R, Hochberg A, Galun E. The H19 non-coding RNA is essential for human tumor growth. *PLoS One* 2007; 2: e845 [PMID: 17786216]
- 17 Lin R, Maeda S, Liu C, Karin M, Edgington TS. A large noncoding RNA is a marker for murine hepatocellular carcinomas and a spectrum of human carcinomas. *Oncogene* 2007; 26: 851-858 [PMID: 16878148]
- 18 Yang F, Yi F, Han X, Du Q, Liang Z. MALAT-1 interacts with hnRNP C in cell cycle regulation. *FEBS Lett* 2013; 587: 3175-3181 [PMID: 23973260 DOI: 10.1016/j.febslet.2013.07.048]
- 19 Shi X, Sun M, Liu H, Yao Y, Song Y. Long non-coding RNAs: a new frontier in the study of human diseases. *Cancer Lett* 2013; 339: 159-166 [PMID: 23791884 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.013]
- 20 Prasanth KV, Prasanth SG, Xuan Z, Hearn S, Freier SM, Bennett CF, Zhang MQ, Spector DL. Regulating gene expression through RNA nuclear retention. *Cell* 2005; 123: 249-263 [PMID: 16239143]
- 21 Lai MC, Yang Z, Zhou L, Zhu QQ, Xie HY, Zhang F, Wu LM, Chen LM, Zheng SS. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Med Oncol* 2012; 29: 1810-1816 [PMID: 21678027 DOI: 10.1007/s12032-011-0004-z]
- 22 Yang F, Zhang L, Huo XS, Yuan JH, Xu D, Yuan SX, Zhu N, Zhou WP, Yang GS, Wang YZ, Shang JL, Gao CF, Zhang FR, Wang F, Sun SH. Long noncoding RNA high expression in hepatocellular carcinoma facilitates tumor growth through enhancer of zeste homolog 2 in humans. *Hepatology* 2011; 54: 1679-1689 [PMID: 21769904 DOI: 10.1002/hep.24563]
- 23 Yang F, Huo XS, Yuan SX, Zhang L, Zhou WP, Wang F, Sun SH. Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis. *Mol Cell* 2013; 49: 1083-1096 [PMID: 23395002 DOI: 10.1016/j.molcel.2013.01.010]
- 24 Yuan SX, Yang F, Yang Y, Tao QF, Zhang J, Huang G, Yang Y, Wang RY, Yang S, Huo XS, Zhang L, Wang F, Sun SH, Zhou WP. Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy. *Hepatology* 2012; 56: 2231-2241 [PMID: 22706893 DOI: 10.1002/hep.25895]
- 25 Wang J, Liu X, Wu H, Ni P, Gu Z, Qiao Y, Chen N, Sun F, Fan Q. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer. *Nucleic Acids Res* 2010; 38: 5366-5383 [PMID: 20423907 DOI: 10.1093/nar/gkq285]
- 26 Azuara V, Perry P, Sauer S, Spivakov M, Jørgensen HF, John RM, Gouti M, Casanova M, Warnes G, Merkenschlager M, Fisher AG. Chromatin signatures of pluripotent cell lines. *Nat Cell Biol* 2006; 8: 532-538 [PMID: 16570078]
- 27 Alexander CG, Jürgens MC, Shepherd DA, Freund SM, Ashcroft AE, Ferguson N. Thermodynamic origins of protein folding, allostery, and capsid formation in the human hepatitis B virus core protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: E2782-E2791 [PMID: 23824290 DOI: 10.1073/pnas.1308846110]
- 28 Lee SA, Kim K, Kim H, Kim BJ. Nucleotide change of codon 182 in the surface gene of hepatitis B virus genotype C leading to truncated surface protein is associated with progression of liver diseases. *J Hepatol* 2012; 56: 63-69 [PMID: 21827734 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.06.028]
- 29 Li S, Qian J, Yang Y, Zhao W, Dai J, Bei JX, Foo JN, McLaren PJ, Li Z, Yang J, Shen F, Liu L, Yang J, Li S, Pan S, Wang Y, Li W, Zhai X, Zhou B, Shi L, Chen X, Chu M, Yan Y, Wang J, Cheng S, Shen J, Jia W, Liu J, Yang J, Wen Z, Li A, Zhang Y, Zhang G, Luo X, Qin H, Chen M, Wang H, Jin L, Lin D, Shen H, He L, de Bakker PI, Wang H, Zeng YX, Wu M, Hu Z, Shi Y, Liu J, Zhou W. GWAS identifies novel susceptibility loci on 6p21.32 and 21q21.3 for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002791 [PMID: 22807686 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002791]
- 30 Wu X, Wu J, Xin Z, Wang H, Zhu X, Pan L, Li Z, Li H, Liu Y. A 3' UTR SNP in COL18A1 is associated with susceptibility to HBV related hepatocellular carcinoma in Chinese: three independent case-control studies. *PLoS One* 2012;

- 7: e33855 [PMID: 22461898 DOI: 10.1371/journal.pone.0033855]
- 31 Jung SW, Park NH, Shin JW, Park BR, Kim CJ, Lee JE, Shin ES, Kim JA, Chung YH. Prognostic impact of telomere maintenance gene polymorphisms on hepatocellular carcinoma patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2014; 59: 1912-1920 [PMID: 23907815 DOI: 10.1002/hep.26655]
- 32 Zhao J, Wu G, Bu F, Lu B, Liang A, Cao L, Tong X, Lu X, Wu M, Guo Y. Epigenetic silence of ankyrin-repeat-containing, SH3-domain-containing, and proline-rich-region- containing protein 1 (ASPP1) and ASPP2 genes promotes tumor growth in hepatitis B virus-positive hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010; 51: 142-153 [PMID: 20034025 DOI: 10.1002/hep.23247]
- 33 Wang L, Zhao C, Peng Q, Shi J, Gu G. Expression levels of CD28, CTLA-4, PD-1 and Tim-3 as novel indicators of T-cell immune function in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Biomed Rep* 2014; 2: 270-274 [PMID: 24649109]
- 34 Sajadi SM, Mirzaei V, Hassanshahi G, Khorramdelazad H, Daredor HY, Hosseini SM, Moogooi M, Ravary A, Arababadi MK, Kennedy D. Decreased expressions of Toll-like receptor 9 and its signaling molecules in chronic hepatitis B virus-infected patients. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1674-1679 [PMID: 24168509 DOI: 10.5858/arpa.2012-0415-OA]
- 35 Moradzadeh M, Tayebi S, Poustchi H, Sayehmiri K, Shahnazari P, Naderi E, Montazeri G, Mohamadkhani A. The Possible Role of TLR2 in Chronic Hepatitis B Patients with Precore Mutation. *Adv Virol* 2013; 2013: 780319 [PMID: 24187552 DOI: 10.1155/2013/780319]
- 36 Wen B, Wu H, Shinkai Y, Irizarry RA, Feinberg AP. Large histone H3 lysine 9 dimethylated chromatin blocks distinguish differentiated from embryonic stem cells. *Nat Genet* 2009; 41: 246-250 [PMID: 19151716 DOI: 10.1038/ng.297]
- 37 黄金凤. 乙型肝炎病毒X蛋白相关原发性肝癌发生中的表观遗传学机制研究. 上海: 第二军医大学, 2012
- 38 Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, Yuan SX, Wang Y, Tang GN, Zhou WP, Sun SH. Hepatitis B virus X protein (HBx)-related long noncoding RNA (lncRNA) down-regulated expression by HBx (Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin. *Hepatology* 2013; 57: 1882-1892 [PMID: 23239537 DOI: 10.1002/hep.26195]
- 39 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案. *中华肝脏病杂志* 2000; 8: 324-329
- 40 梁志海, 汤惠芳, 唐国都. 657例肝硬化死亡病例分析. *实用肝脏病杂志* 2009; 12: 201-203
- 41 Bhandari BM, Bayat H, Rothstein KD. Primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40: 373-386, viii [PMID: 21601785 DOI: 10.1016/j.gtc.2011.03.008]
- 42 张蕾, 黄元兰, 王慧, 孔伟, 叶辛, 陈燕, 刘挺挺, 秦琴, 邓安梅. 原发性胆汁性肝硬化患者单个核细胞中 lncRNA- AK 053349表达增高及意义. *国际检验医学杂志* 2013; 34: 2656-2657
- 43 白平昌. 药物性肝损害的发生机制和预防. *中西医结合肝病杂志* 2009; 19: 184-185
- 44 Wang K, Zhang S, Marzolf B, Troisch P, Brightman A, Hu Z, Hood LE, Galas DJ. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4402-4407 [PMID: 19246379 DOI: 10.1073/pnas.0813371106]
- 45 周军, 朱灵, 曹海军, 李善高, 吕兵. 长链非编码RNA在药物性肝损伤小鼠肝组织中表达谱的变化. *中西医结合肝病杂志* 2014; 24: 350-353
- 46 Chen Z, Jia S, Li D, Cai J, Tu J, Geng B, Guan Y, Cui Q, Yang J. Silencing of long noncoding RNA AK139328 attenuates ischemia/reperfusion injury in mouse livers. *PLoS One* 2013; 8: e80817 [PMID: 24312245 DOI: 10.1371/journal.pone.0080817]
- 47 Chen Z, Luo Y, Yang W, Ding L, Wang J, Tu J, Geng B, Cui Q, Yang J. Comparison Analysis of Dysregulated LncRNA Profile in Mouse Plasma and Liver after Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury. *PLoS One* 2015; 10: e0133462 [PMID: 26221732 DOI: 10.1371/journal.pone.0133462]
- 48 Tuma DJ, Casey CA. Dangerous byproducts of alcohol breakdown--focus on adducts. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 285-290 [PMID: 15540799]
- 49 Oliva J, Bardag-Gorce F, French BA, Li J, French SW. The regulation of non-coding RNA expression in the liver of mice fed DDC. *Exp Mol Pathol* 2009; 87: 12-19 [PMID: 19362547 DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.03.006]
- 50 Kung JT, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics* 2013; 193: 651-669 [PMID: 23463798 DOI: 10.1534/genetics.112.146704]
- 51 Eades G, Zhang YS, Li QL, Xia JX, Yao Y, Zhou Q. Long non-coding RNAs in stem cells and cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 134-141 [PMID: 24829860 DOI: 10.5306/wjco.v5.i2.134]

同符评价

本文紧扣当前研究热点, 选题角度较新, 立意明确, 针对肝脏疾病, 结合我国多发疾病, 分析了 lncRNA与肝脏疾病关系, 有助于推动大家对肝脏疾病的发病机制的认识和理解。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

