

microRNA在肝纤维化中的研究进展

冉龙娇, 梁健, 邓鑫

冉龙娇, 梁健, 邓鑫, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科
广西壮族自治区南宁市 530011

冉龙娇, 住院医师, 主要从事中西医结合防治消化系统疾病的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, Nos. 81360595, 81360532; 国家教育部新世纪优秀青年项目基金资助项目, No. NCET-13-0745; 广西自然科学基金资助项目, No. 2013GXNSFBA019188; 广西八桂学者基金资助项目; 广西特聘专家基金资助项目。

作者贡献分布: 本文综述由冉龙娇撰写; 梁健与邓鑫审校。

通讯作者: 梁健, 教授, 530011, 广西壮族自治区南宁市华东路10号, 广西中医药大学附属瑞康医院消化内科。
lj99669@163.com
电话: 0771-2188107

收稿日期: 2016-10-01
修回日期: 2016-10-28
接受日期: 2016-11-01
在线出版日期: 2016-12-28

Latest advances in understanding of relationship between microRNAs and hepatic fibrosis

Long-Jiao Ran, Jian Liang, Xin Deng

Long-Jiao Ran, Jian Liang, Xin Deng, Department of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81360595 and 81360532; New Century Outstanding Young Scientist Fund of Ministry of Education of China, No. NCET-13-0745; Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2013GXNSFBA019188; Fund for Guangxi Bagui Scholars; Fund for Guangxi Distinguished Experts.

Correspondence to: Jian Liang, Professor, Department

of Gastroenterology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, 10 Huadong East Road, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lj99669@163.com

Received: 2016-10-01
Revised: 2016-10-28
Accepted: 2016-11-01
Published online: 2016-12-28

Abstract

Studies have shown the expression of microRNAs (miRNAs) in hepatic fibrosis. MiRNAs are important in regulating hepatic fibrosis, and have a close relationship with the occurrence, development, diagnosis and treatment of hepatic fibrosis. This article reviews the latest advances in the understanding of the relationship between miRNAs and hepatic fibrosis.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: MicroRNA; Hepatic fibrosis; Diagnosis; Treatment

Ran LJ, Liang J, Deng X. Latest advances in understanding of relationship between microRNAs and hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(36): 4813-4819 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4813.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4813>

摘要

已有研究表明微小RNA(microRNA, miRNA)在肝纤维化发生过程中存在异常表达, 并对肝纤维化的发生发展、诊断及治疗等均有调控作用。本文就miRNA在肝纤维化中的研究进展作一综述。

■背景资料

微小RNA(microRNA, miRNA)作为一类细胞内分子, 被证实参与肝纤维化发生发展过程中起着重要的调控作用, 是近年肝纤维化研究热点之一。

□同行评议者

刘绍能, 主任医师, 中国中医科学院广安门医院消化科; 鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学院; 张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院; 姚定康, 教授, 第二军医大学附属长征医院内科; 秦冬梅, 副教授, 石河子大学药学院; 顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科

■ 研发前沿

miRNA在肝纤维化的诊断及治疗方面有一定的作用, 但还需多中心双盲临床试验来进一步证实。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: microRNA; 肝纤维化; 诊断; 治疗

核心提要: 本文基于文献资料分析了微小RNA在肝纤维化发生过程中存在异常表达, 并就其对肝纤维化发生发展、诊断及治疗的调控作用方面展开论述。

冉龙娇, 梁健, 邓鑫. microRNA在肝纤维化中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(36): 4813-4819 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i36/4813.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i36.4813>

0 引言

肝纤维化是由多种因素引起的肝实质细胞破坏和组织的自我修复, 表现为以胶原为主的细胞外基质过量产生和沉积, 是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经途径。在肝脏发生慢性损伤时, 静息的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)发生活化, 是肝纤维化发生的中心环节^[1]。

微小RNA(microRNA, miRNA)是一类具有调控功能的内源性的非编码小分子RNA, 其长约20-25个核苷酸(nt)。miRNA的异常表达会影响其正常功能, 对生物体的分化、增殖、凋亡等进行调节。研究发现miRNA参与了诸多人类疾病的发生发展过程, 而其在肝纤维化过程中的作用以及它们间的关系正逐渐引起人们重视。现就miRNA与肝纤维化的关系作一综述。

1 miRNA与肝纤维化的发生和发展

1.1 miRNA在肝纤维化发生过程中的异常表达 大量生物学数据表明miRNA可以调节人体约30%的基因^[2], 参与多种生物调节途径, 是疾病重要的候选诊断标志和潜在的治疗靶点。miRNA^[3-6]在肿瘤方面的研究较多, 而在器官纤维化方面的研究还相对较少。

Guo等^[7]研究发现在HSC的活化过程中miRNA有13个表达上调及22个表达下调。陈超^[8]也发现在HSC的活化过程中, 17个miRNA的表达上调, 14个miRNA表达下调; 而在肝纤维化过程中10个miRNA表达上调; 5个miRNA表达下调。Bose等^[9]在CCl₄诱导的肝纤维化模型大鼠的肝脏中发现miR-200a、b的表达增加, 而且其表达的增加与肝纤维化的严重程度呈正相关。通过比较慢性丙型肝炎患者不同阶段

(F1-F4)血清及肝组织中miRNA, Van Keuren-Jensen等^[10]发现miR-199a-5p、miR-182、miR-183、miR-200a-5p在F3和F4阶段比早期阶段F1和F2显著上调; miR-148-5p、miR-1260b、miR-122-3p和miR-378i从早期到晚期肝纤维化各阶段均下调最明显。这表明通过研究miRNA在肝纤维化过程中的差异性表达, 有助于对肝纤维化发生发展机制的进一步认识, 在寻找新型肝纤维化分子调控靶点方面亦有所帮助。

1.2 miRNA在肝纤维化过程中的作用 肝纤维化的发生和发展是个多因素、多环节的过程, 由多种相关基因失衡导致。大量实验已经证实miRNA^[11-14]肝纤维化的发生发展密切相关。现有临床研究显示: 通过比较慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者和健康人, miR-125a-5p^[15]在肝纤维化患者血清中表达水平升高, 且与肝纤维化的严重程度呈正相关($P<0.05$), 可作为监测疾病进展的非侵入性的生物标志物。也有学者^[16]通过对91例慢性HBV感染患者和12名健康人中miR-29水平进行比较, 发现患者血清中的miR-29A和miR-29C在S₀₋₃均较S₄患者显著升高($P<0.001$); 然而, S_{0/1}和S_{2/3}的患者之间的差异不显著。miR-29b的水平在S_{0/1}的患者中高于其他患者群体, 但在S_{2/3}和S₄患者之间没有差异。miR-29的表达水平在S_{0/1}和S_{2/3}没有或轻度肝纤维化炎症阶段(G_{0/1})患者比明显炎症(G₂₋₄)阶段患者高。在免疫耐受的患者中miR-29的表达是最高的。故在慢性HBV感染患者中, 血清的miR-29水平与肝纤维化阶段及坏死性炎症分级相关, 是一种新颖的预测慢性HBV感染进展的生物标志物。

miR-181b^[17]至少部分由PTEN/Akt通路促进HSC的活化, 达到影响肝纤维化的发生和发展。miR-200S^[18]可通过FOG2直接结合p85α并抑制PI3K/Akt通路的激活, 可导致HSC的生长和迁移, 为HSC活化和肝纤维化进展的潜在标志物。miR-1273g-3p^[19]可能通过影响HSC的活化和凋亡来调节肝纤维化。据报道miR-16^[20]、miR-144^[21]、miR-214-5p^[22]在HSC活化中及肝纤维化进展起着至关重要的作用。miR-126^[23]通过抑制HSC的活化和迁移影响肝纤维化。miR-200a^[24]、miR-146a-5p^[25]可调控HSC的活化、增殖, 参与肝纤维化的进展。miR-203^[26]在肝纤维化的组织及转化生长因子-β

表 1 miRNA在肝纤维化过程中的作用

miRNAs	miRNAs的作用	相关文献
miR-181b、miR-1273g-3p、miR-16、miR-144、miR-214-5p、 miR-126、miR-146a-5p、miR-200a、miR-9a-5p miR-1273g-3p	HSC的活化	[17,19,20-25,27]
miR-126、miR-9a-5p、miR-200S	HSC的凋亡	[19]
miR-146a-5p、miR-200a、miR-203、miR-9a-5p	HSC的迁移	[18,23,27]
	HSC的增殖	[24-27]

HSC: 肝星状细胞.

(transforming growth factor- β , TGF- β)1诱导的HSC-T6细胞中表达均下调, 并可作为调节器来调节HSC的增殖. 上调miR-9a-5p^[27]可引起HSC的增殖、迁移和活化. 上述研究均可说明miRNA与肝纤维化的发生发展紧密相关, 并提示miRNA调控HSC的活化、增殖、凋亡和迁移是肝纤维化发生发展的机制之一(表1).

2 miRNA与肝纤维化的诊断

肝纤维化的诊断主要依靠肝脏穿刺活检, 但因其为有创伤性的操作, 且可重复性不强, 临床运用受到一定限制, 而肝纤维化的早期诊断, 早期干预, 对患者预后至关重要, 尤其是早期肝纤维化的患者临床症状不典型或无临床症状, 不能给诊断提供重要价值. 随着对miRNA研究的逐渐深入, 越来越多的专家学者认为miRNA可能成为诊断肝纤维化的一个新型标志物(表2).

2.1 非酒精性脂肪肝相关肝纤维化 随着生活水平的提高, 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为危害健康的常见病, 与其相关肝纤维化的发病率也呈上升趋势, 因此有必要寻找一种简单、便捷、经济的检测手段. Miyaaki等^[28]通过对67例NAFLD患者血清及肝组织标本中的miR-122研究, 发现血清中miR-122与其在肝组织标本中的表达存在相关性, 血清中及肝组织中miR-122的表达水平与脂肪变性的严重程度相关, 且严重肝纤维化者血清及肝组织中的miR-122显著高于轻度肝纤维化者, 故血清miR-122的水平可能是NAFLD相关肝纤维化的有用预测指标. 在NAFLD的体外模型中^[29], 血清中miR-34a和miR-122的水平可作为新的非侵入性生物标志物来评估组织学疾病的严重程度和诊断疾病. 上述研究说明miRNA在NAFLD所致的肝纤维化的诊断方面

具有优势, 有望成为诊断指标之一.

2.2 乙型肝炎相关肝纤维化 Chen等^[30]研究发现miR-106b和miR-181b的联合检测有相当的临床应用价值在诊断HBV相关肝硬化方面, 尤其是在早期阶段. 结合24例晚期HBV肝纤维化患者, 李彬彬^[31]研究发现外周血中miR-185的表达量随患者肝纤维化进展而增加, 且与患者病毒载量无关; 诊断早期肝纤维化方面, 敏感度75%, 特异度95.24%, 可作为诊断指标; 诊断晚期肝纤维化方面, 敏感度87.5%, 特异95.24%, 可作为晚期肝纤维化的诊断指标; 且晚期较早期表达量有所增加, 可作为鉴别早期和晚期肝纤维化的诊断指标. 研究^[32]发现, miR-29表达的减少与肝纤维化的发生有关. miR-122和miR-29的检测可能对评估慢性HBV感染有关的炎性肝损伤和肝纤维化是有用的. 由此可见, miRNA在诊断HBV相关肝纤维化方面有一定的临床意义, 对其进行联合检测诊断意义可能更大.

2.3 丙型肝炎相关肝纤维化 Shrivastava等^[33]研究发现, 丙型肝炎相关性肝纤维化患者血液中循环的miR-20a的表达较健康人明显上调, 猜想miR-20a可作为生物标志物预测丙型肝炎相关性肝纤维化. El-Ahwany等^[34]通过对131例慢性丙型肝炎伴有肝纤维化患者进行研究, 发现在肝纤维化的早期阶段miR-138的敏感性和特异性分别为89.30%和71.43%, 在后期, miR-138的敏感性和特异性分别为89.30%和93.02%, 而miR-143则分别是75.0%和88.4%, 故循环miR-138可以作为检测早期肝纤维化的非侵入性的生物标志物; 而miR-138、miR-143可以反映肝纤维化后期的特异性生物标志物. miR-122^[35]的表达水平代表着持续的肝损伤和肝细胞的死亡, 是一个独立的、有效的指标. 而Trebecka等^[36]通过对慢性丙型肝炎患者84例活检肝组织和164个血清样本中的miR-122进

□ 相关报道

结合循环血清及肝组织中的miRNA, 为肝纤维化的诊断及治疗提供了可靠的证据. 且从肝纤维化的病因出发进行研究, 联合两个或两个以上的miRNAs, 推动了miRNA在肝纤维化诊断及治疗方面的研究.

■ 创新盘点

结合循环血清及肝组织中的miRNA, 为肝纤维化的诊断及治疗提供了可靠的证据. 且从肝纤维化的病因出发进行研究, 联合两个或两个以上的miRNAs, 推动了miRNA在肝纤维化诊断及治疗方面的研究.

表 2 miRNAs在肝纤维化相关肝病中的诊断意义

肝脏疾病	miRNAs	相关文献
非酒精性脂肪肝	miR - 34a、miR - 122	[28,29]
乙型肝炎	miR - 106b联合miR - 181b、miR - 185、miR - 122、miR - 29	[30 - 32]
丙型肝炎	miR - 20a、miR - 138、miR - 143、miR - 122、	[33 - 37]

行分析, 发现血清miR-122的水平在重症纤维化(F3, F4)下降, 而在F2及炎症活动早期阶段则升高. 在肝纤维化进展过程中, 由于肝细胞的损失和肝组织的miR-122的水平的降低, 较少的miR-122的被释放到血液中, 循环的miR-122可能反映急性肝损伤、慢性肝病和肝纤维化. Nelson等^[37]报道证实慢性丙型肝炎患者在纤维化的更高级的阶段miR-122是减少的.

miRNA在肝纤维化的诊断方面, 缺乏量化的指标, 部分仍处于动物试验阶段, 临床研究的患者样本量较小, 且不同原因所致的肝纤维化, 其所表达的miRNA也不同, 是否可以成为诊断肝纤维化的指标并应用于临床, 还需多中心双盲临床试验更深入的研究. 不过可以肯定的是miRNA作为新的血浆指标在肝纤维化的诊断中有重要价值并得到重视, 为肝纤维化的可重复、非创伤性诊断提供了广阔的应用前景.

3 miRNA与肝纤维化的治疗

肝纤维化的治疗仍然是目前的难点, 而肝纤维化是可逆性的病变, 但是, 若肝纤维化阶段不积极治疗, 发展为肝硬化甚至肝癌, 严重影响患者的生活质量及预后. miRNA已有部分被开发为抗肿瘤药物^[38], 为潜在的治疗手段之一. 而在肝纤维化方面的报道较少.

在CCl₄诱导的肝纤维化模型中, 下调miR-125a-5p^[39]、miR-29a^[40]可抑制HSC的活化、增殖, 其可能为肝纤维化治疗的新靶点. Hyun等^[41]研究结果表明miR-378a-3p通过Gli3抑制HSC的活化, 从而有治疗肝纤维化的潜力. 过表达miR-370^[42]诱导细胞凋亡和抑制HSC的活化, 从而抑制HSC-T6细胞增殖, 上调的miR-370明显减轻了CCl₄诱导的大鼠肝纤维化, 故miR-370可能有益于肝纤维化的治疗. 研究显示miR-122^[43]可抑制LX2细胞的增殖, 抑制HSC中胶原蛋白的产生, 有针对性的作用于HSC中的miR-122可能成为治疗肝纤维化的新策略. 过表达的miR-483抑制了CCl₄诱导

小鼠的肝纤维化, 来源于miR-483的miR-483-5p/3p^[44]通过抑制HSC LXb-2的激活来控制肝纤维化. miR-101^[45]抑制纤维化TGF-β信号及由此产生的促纤维化细胞因子的上调, 抑制TGF-β诱导的肝细胞凋亡和细胞增殖, 可能是肝纤维化的潜在的治疗靶标. 可见miRNA可通过抑制细胞尤其是HSC的活化、增殖、凋亡等来治疗肝纤维化.

miR-214^[46]对硫代乙酰胺诱导的大鼠肝纤维化模型具有治疗作用. 猪血清诱导的肝纤维化导致了肝组织miR-27A和miR-146b的上调^[47], miR-27A和miR-146b与猪血清诱导的肝纤维化的发展有关, 是肝纤维化的潜在治疗靶点. miR-21^[48]可通过PTEN/Akt信号通路调节肝纤维化发生, 为肝纤维化治疗提供了新策略. 文献报道miR-34a^[49,50]、miR-133a^[28]可能是肝纤维化的治疗靶点. 可见miRNA有望成为抗肝纤维化的治疗方法之一.

4 结论

诸多研究表明miRNA可通过调控一系列相关信号通路在慢性肝脏疾病的发生发展过程中发挥重要的生物学作用. miRNA因此也成为肝纤维化研究领域的重要部分. 尽管近年来已初步明确了一些miRNA的作用机制, 但由于miRNA数目多, 且一个靶基因可受不同的miRNA调控; 同一miRNA又可对不同的靶基因进行调控, 这种错综复杂的关系导致对他的研究仍处于初级阶段. 虽然miRNA在肝纤维化的调控机制未被完全揭示, 不过目前可以肯定的是: miRNA在肝纤维化的预防、诊治和预后方面一定发挥着不容忽视的作用, 有待进一步研究证实.

5 参考文献

1 Tsukada S, Parsons CJ, Rippe RA. Mechanisms of liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2006; 364: 33-60 [PMID: 16139830 DOI: 10.1016/j.cca.2005.06.014]
2 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates

- that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell* 2005; 120: 15-20 [PMID: 15652477 DOI: 10.1016/j.cell.2004.12.035]
- 3 Samsonov R, Shtam T, Burdakov V, Glotov A, Tsyrlina E, Berstein L, Nosov A, Evtushenko V, Filatov M, Malek A. Lectin-induced agglutination method of urinary exosomes isolation followed by mi-RNA analysis: Application for prostate cancer diagnostic. *Prostate* 2016; 76: 68-79 [PMID: 26417675 DOI: 10.1002/pros.23101]
 - 4 Murray MJ, Bell E, Raby KL, Rijlaarsdam MA, Gillis AJ, Looijenga LH, Brown H, Destenaves B, Nicholson JC, Coleman N. A pipeline to quantify serum and cerebrospinal fluid microRNAs for diagnosis and detection of relapse in paediatric malignant germ-cell tumours. *Br J Cancer* 2016; 114: 151-162 [PMID: 26671749 DOI: 10.1038/bjc.2015.429]
 - 5 Mirzaei H, Gholamin S, Shahidsales S, Sahebkar A, Jaafari MR, Mirzaei HR, Hassanian SM, Avan A. MicroRNAs as potential diagnostic and prognostic biomarkers in melanoma. *Eur J Cancer* 2016; 53: 25-32 [PMID: 26693896 DOI: 10.1016/j.ejca.2015.10.009]
 - 6 Wang C, Guan S, Liu F, Chen X, Han L, Wang D, Nesa EU, Wang X, Bao C, Wang N, Cheng Y. Prognostic and diagnostic potential of miR-146a in oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2016; 114: 290-297 [PMID: 26794279 DOI: 10.1038/bjc.2015.463]
 - 7 Guo CJ, Pan Q, Cheng T, Jiang B, Chen GY, Li DG. Changes in microRNAs associated with hepatic stellate cell activation status identify signaling pathways. *FEBS J* 2009; 276: 5163-5176 [PMID: 19674103 DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07213.x]
 - 8 陈超. 肝纤维化相关microRNA的筛选及其功能研究. 上海: 第二军医大学, 2012: 1-108
 - 9 Bose KS, Sarma RH. Delineation of the intimate details of the backbone conformation of pyridine nucleotide coenzymes in aqueous solution. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 66: 1173-1179 [PMID: 2 DOI: 10.1371/journal.pone.0016081]
 - 10 Van Keuren-Jensen KR, Malenica I, Courtright AL, Ghaffari LT, Starr AP, Metpally RP, Beecroft TA, Carlson EW, Kiefer JA, Pockros PJ, Rakela J. microRNA changes in liver tissue associated with fibrosis progression in patients with hepatitis C. *Liver Int* 2016; 36: 334-343 [PMID: 26189820 DOI: 10.1111/liv.12919]
 - 11 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]
 - 12 Feng X, Tan W, Cheng S, Wang H, Ye S, Yu C, He Y, Zeng J, Cen J, Hu J, Zheng R, Zhou Y. Upregulation of microRNA-126 in hepatic stellate cells may affect pathogenesis of liver fibrosis through the NF- κ B pathway. *DNA Cell Biol* 2015; 34: 470-480 [PMID: 25974152 DOI: 10.1089/dna.2014.2760]
 - 13 Yu F, Zhou G, Li G, Chen B, Dong P, Zheng J. Serum miR-181b Is Correlated with Hepatitis B Virus Replication and Disease Progression in Chronic Hepatitis B Patients. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2346-2352 [PMID: 25976622 DOI: 10.1007/s10620-015-3649-1]
 - 14 Li ZJ, Ou-Yang PH, Han XP. Profibrotic effect of miR-33a with Akt activation in hepatic stellate cells. *Cell Signal* 2014; 26: 141-148 [PMID: 24100264 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.09.018]
 - 15 Zheng J, Zhou Z, Xu Z, Li G, Dong P, Chen Z, Lin D, Chen B, Yu F. Serum microRNA-125a-5p, a useful biomarker in liver diseases, correlates with disease progression. *Mol Med Rep* 2015; 12: 1584-1590 [PMID: 25815788 DOI: 10.3892/mmr.2015.3546]
 - 16 Huang C, Zheng JM, Cheng Q, Yu KK, Ling QX, Chen MQ, Li N. Serum microRNA-29 levels correlate with disease progression in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Dig Dis* 2014; 15: 614-621 [PMID: 25138057 DOI: 10.1111/1751-2980.12185]
 - 17 Zheng J, Wu C, Xu Z, Xia P, Dong P, Chen B, Yu F. Hepatic stellate cell is activated by microRNA-181b via PTEN/Akt pathway. *Mol Cell Biochem* 2015; 398: 1-9 [PMID: 25148875 DOI: 10.1007/s11010-014-2199-8]
 - 18 Xiao Y, Wang J, Chen Y, Zhou K, Wen J, Wang Y, Zhou Y, Pan W, Cai W. Up-regulation of miR-200b in biliary atresia patients accelerates proliferation and migration of hepatic stellate cells by activating PI3K/Akt signaling. *Cell Signal* 2014; 26: 925-932 [PMID: 24412919 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.01.003]
 - 19 Niu X, Fu N, Du J, Wang R, Wang Y, Zhao S, Du H, Wang B, Zhang Y, Sun D, Nan Y. miR-1273g-3p modulates activation and apoptosis of hepatic stellate cells by directly targeting PTEN in HCV-related liver fibrosis. *FEBS Lett* 2016; 590: 2709-2724 [PMID: 27423040 DOI: 10.1002/1873-3468.12309]
 - 20 Volozhin SI. [Cryptorchism]. *Feldsher Akush* 1975; 40: 23-26 [PMID: 252 DOI: 10.3233/BME-141217]
 - 21 Liu Z, Yi J, Ye R, Liu J, Duan Q, Xiao J, Liu F. miR-144 regulates transforming growth factor- β 1 induced hepatic stellate cell activation in human fibrotic liver. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 3994-4000 [PMID: 26097586]
 - 22 Iizuka M, Ogawa T, Enomoto M, Motoyama H, Yoshizato K, Ikeda K, Kawada N. Induction of microRNA-214-5p in human and rodent liver fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 12 [PMID: 22849305 DOI: 10.1186/1755-1536-5-12]
 - 23 Gong XH, Chen C, Hou P, Zhu SC, Wu CQ, Song CL, Ni W, Hu JF, Yao DK, Kang JH, Zhu L. Overexpression of miR-126 inhibits the activation and migration of HSCs through targeting CRK. *Cell Physiol Biochem* 2014; 33: 97-106 [PMID: 24480980 DOI: 10.1159/000356653]
 - 24 Sun X, He Y, Ma TT, Huang C, Zhang L, Li J. Participation of miR-200a in TGF- β 1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 11-23 [PMID: 24242045 DOI: 10.1007/s11010-013-1895-0]
 - 25 Du J, Niu X, Wang Y, Kong L, Wang R, Zhang Y, Zhao S, Nan Y. MiR-146a-5p suppresses activation and proliferation of hepatic stellate cells in nonalcoholic fibrosing steatohepatitis through directly targeting Wnt1 and Wnt5a. *Sci Rep* 2015; 5: 16163 [PMID: 26537990 DOI: 10.1038/

应用要点

miRNA作为新的血浆指标在肝纤维化的诊断中有重要价值并得到重视, 为肝纤维化的可重复、非创伤性诊断提供了广阔的应用前景. miRNA有望成为肝纤维化治疗的新靶点.

□名词解释

肝纤维化: 由多种因素引起的肝实质细胞破坏和组织自我修复, 是各种慢性肝病向肝硬化发展的必经途径;
微小RNA(miRNA): 一类具有调控功能的内源性的非编码小分子RNA, 其长约20-25个核苷酸(nt).

- srep16163]
- 26 Song Y, Zhan L, Yu M, Huang C, Meng X, Ma T, Zhang L, Li J. TRPV4 channel inhibits TGF- β 1-induced proliferation of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2014; 9: e101179 [PMID: 25013893 DOI: 10.1371/journal.pone.0101179]
- 27 Qi F, Hu JF, Liu BH, Wu CQ, Yu HY, Yao DK, Zhu L. MiR-9a-5p regulates proliferation and migration of hepatic stellate cells under pressure through inhibition of Sirt1. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 9900-9915 [PMID: 26379395 DOI: 10.3748/wjg.v21.i34.9900]
- 28 Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, Taura N, Honda T, Shibata H, Milazzo M, Fornari F, Gramantieri L, Bolondi L, Nakao K. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014; 34: e302-e307 [PMID: 24313922 DOI: 10.1111/liv.12429]
- 29 Cermelli S, Ruggieri A, Marrero JA, Ioannou GN, Beretta L. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2011; 6: e23937 [PMID: 21886843 DOI: 10.1371/journal.pone.0023937]
- 30 Chen YJ, Zhu JM, Wu H, Fan J, Zhou J, Hu J, Yu Q, Liu TT, Yang L, Wu CL, Guo XL, Huang XW, Shen XZ. Circulating microRNAs as a Fingerprint for Liver Cirrhosis. *PLoS One* 2013; 8: e66577 [PMID: 23805240 DOI: 10.1371/journal.pone.0066577]
- 31 李彬彬. 循环miR-185对临床肝纤维化诊断价值的研究. 上海: 第二军医大学, 2014: 1-68
- 32 Xing TJ, Jiang DF, Huang JX, Xu ZL. Expression and clinical significance of miR-122 and miR-29 in hepatitis B virus-related liver disease. *Genet Mol Res* 2014; 13: 7912-7918 [PMID: 25299106 DOI: 10.4238/2014.September.29.4]
- 33 Shrivastava S, Petrone J, Steele R, Lauer GM, Di Bisceglie AM, Ray RB. Up-regulation of circulating miR-20a is correlated with hepatitis C virus-mediated liver disease progression. *Hepatology* 2013; 58: 863-871 [PMID: 23390075 DOI: 10.1002/hep.26296]
- 34 El-Ahwany E, Nagy F, Zoheiry M, Shemis M, Nosseir M, Taleb HA, El Ghannam M, Atta R, Zada S. Circulating miRNAs as Predictor Markers for Activation of Hepatic Stellate Cells and Progression of HCV-Induced Liver Fibrosis. *Electron Physician* 2016; 8: 1804-1810 [PMID: 26955452 DOI: 10.19082/1804]
- 35 Roderburg C, Benz F, Vargas Cardenas D, Koch A, Janssen J, Vucur M, Gautheron J, Schneider AT, Koppe C, Kreggenwinkel K, Zimmermann HW, Luedde M, Trautwein C, Tacke F, Luedde T. Elevated miR-122 serum levels are an independent marker of liver injury in inflammatory diseases. *Liver Int* 2015; 35: 1172-1184 [PMID: 25039534 DOI: 10.1111/liv.12627]
- 36 Trebicki J, Anadol E, Elfimova N, Strack I, Roggendorf M, Viazov S, Wedemeyer I, Drebber U, Rockstroh J, Sauerbruch T, Dienes HP, Odenthal M. Hepatic and serum levels of miR-122 after chronic HCV-induced fibrosis. *J Hepatol* 2013; 58: 234-239 [PMID: 23085648 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.015]
- 37 Nelson PE, Surzycki SJ. Characterization of the oxygenase activity in a mutant of *Chlamydomonas reinhardtii* exhibiting altered ribulosebiphosphate carboxylase. *Eur J Biochem* 1976; 61: 475-480 [PMID: 2467 DOI: 10.1128/JVI.00016-14]
- 38 Guo C, Sah JF, Beard L, Willson JK, Markowitz SD, Guda K. The noncoding RNA, miR-126, suppresses the growth of neoplastic cells by targeting phosphatidylinositol 3-kinase signaling and is frequently lost in colon cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47: 939-946 [PMID: 18663744 DOI: 10.1002/gcc.20596]
- 39 Li G, Li J, Li C, Qi H, Dong P, Zheng J, Yu F. MicroRNA-125a-5p Contributes to Hepatic Stellate Cell Activation through Targeting FHL1. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38: 1544-1552 [PMID: 27074047 DOI: 10.1159/000443095]
- 40 Matsumoto Y, Itami S, Kuroda M, Yoshizato K, Kawada N, Murakami Y. MiR-29a Assists in Preventing the Activation of Human Stellate Cells and Promotes Recovery From Liver Fibrosis in Mice. *Mol Ther* 2016; 24: 1848-1859 [PMID: 27480597]
- 41 Hyun J, Wang S, Kim J, Rao KM, Park SY, Chung I, Ha CS, Kim SW, Yun YH, Jung Y. MicroRNA-378 limits activation of hepatic stellate cells and liver fibrosis by suppressing Gli3 expression. *Nat Commun* 2016; 7: 10993 [PMID: 27001906 DOI: 10.1038/ncomms10993]
- 42 Lu CH, Hou QR, Deng LF, Fei C, Xu WP, Zhang Q, Wu KM, Ning BF, Xie WF, Zhang X. MicroRNA-370 Attenuates Hepatic Fibrogenesis by Targeting Smoothed. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2038-2048 [PMID: 25686745 DOI: 10.1007/s10620-015-3585-0]
- 43 Li J, Ghazwani M, Zhang Y, Lu J, Li J, Fan J, Gandhi CR, Li S. miR-122 regulates collagen production via targeting hepatic stellate cells and suppressing P4HA1 expression. *J Hepatol* 2013; 58: 522-528 [PMID: 23178710 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11]
- 44 Li F, Ma N, Zhao R, Wu G, Zhang Y, Qiao Y, Han D, Xu Y, Xiang Y, Yan B, Jin J, Lv G, Wang L, Xu C, Gao X, Luo S. Overexpression of miR-483-5p/3p cooperate to inhibit mouse liver fibrosis by suppressing the TGF- β stimulated HSCs in transgenic mice. *J Cell Mol Med* 2014; 18: 966-974 [PMID: 24801603 DOI: 10.1111/jcmm.12293]
- 45 Tu X, Zhang H, Zhang J, Zhao S, Zheng X, Zhang Z, Zhu J, Chen J, Dong L, Zang Y, Zhang J. MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGF β signalling pathway. *J Pathol* 2014; 234: 46-59 [PMID: 24817606 DOI: 10.1002/path.4373]
- 46 Izawa T, Horiuchi T, Atarashi M, Kuwamura M, Yamate J. Anti-fibrotic Role of miR-214 in Thioacetamide-induced Liver Cirrhosis in Rats. *Toxicol Pathol* 2015; 43: 844-851 [PMID: 25755099 DOI: 10.1177/0192623315573587]
- 47 Ge S, Wang X, Xie J, Yi X, Liu F. Deep sequencing analysis of microRNA expression in porcine serum-induced hepatic fibrosis rats. *Ann Hepatol* 2014; 13: 439-449 [PMID: 24927615]
- 48 Liu Z, Wang J, Guo C, Fan X. microRNA-21 mediates epithelial-mesenchymal transition of human hepatocytes via PTEN/Akt pathway. *Biomed Pharmacother* 2015; 69: 24-28 [PMID:

25661333 DOI: 10.1016/j.biopha.2014.10.028]
49 Tian XF, Ji FJ, Zang HL, Cao H. Activation of the miR-34a/SIRT1/p53 Signaling Pathway Contributes to the Progress of Liver Fibrosis via Inducing Apoptosis in Hepatocytes but Not in HSCs. *PLoS One* 2016; 11: e0158657 [PMID:

27387128 DOI: 10.1371/journal.pone.0158657]
50 Yan G, Li B, Xin X, Xu M, Ji G, Yu H. MicroRNA-34a Promotes Hepatic Stellate Cell Activation via Targeting ACSL1. *Med Sci Monit* 2015; 21: 3008-3015 [PMID: 26437572 DOI: 10.12659/MSM.894000]

□ 同行评价
本文对近期的国内外相关研究进行综述, 也阐述了部分miRNA在肝纤维化发生发展中所起的作用, 并就其对肝纤维化发生发展、诊断及治疗的调控作用方面展开论述, 有一定的价值。

编辑: 闫晋利 电编: 胡珊



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

