



DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.01.018

<http://www.gjbl.net/gjblkx/fileup/PDF/201401106.pdf>

MicroRNAs在肝疾病中的表达及通路研究

彭伟, 聂晚频 综述

(中南大学湘雅三医院普外科, 长沙 410013)

[摘要] MicroRNA (miRNA) 是内源性的长度为20~25 nt的一类非编码RNA, 广泛存在于真核生物体内, 具有调节基因表达活性的功能。其在生命活动中起着至关重要的作用, 如动植物的生长发育、细胞分化、增殖与凋亡、肿瘤发生与发展等。MiRNA无论在数量上还是功能上, 可能都远远超过目前的发现。对其进行深入研究, 将有助于对生物体的各种生理、病理机制的理解, 并最终为疾病的诊断、判断预后和治疗提供新的思路和理论基础。

[关键词] microRNA; 肝疾病; 表达; 通路

Expression and pathway of microRNAs in liver disease

PENG Wei, NIE Wanpin

(Department of General Surgery, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract MicroRNA (miRNA) are small, non-coding endogenous RNAs with 20~25 nucleotides (nt) in length, which widely exist in eukaryotes and possess the function of regulating gene expression. miRNAs participate in various physiological/pathophysiological processes such as cell growth and development, cell differentiation, cell proliferation, apoptosis, hormone secretion and tumor formation. No matter in terms of the quantity or function of miRNAs, the current findings on miRNAs are not enough. So further study on miRNAs can help us to understand the mechanism of physiological and pathological in various organisms and provide new ideas and basis theoretical for disease diagnosis, judgment, prognosis and treatment ultimately. In recent years, along with the development of genomics and proteomics technology, miRNA microarray and mass spectrometric detection make miRNAs become a crucial role in the study of human diseases.

Key words microRNA; liver diseases; expression; pathway

MicroRNA(miRNA)是由非编码的基因组DNA编码的内源性RNA分子, 长度为20~25 nt, 1993年由Lee等^[1]在秀丽线虫中首次发现。MiRNA在各种

生物和病理过程中扮演着重要的角色, 包括细胞增殖、分化、凋亡、代谢、免疫、器官形态、血管和肿瘤生成^[2]。MiRNA的生物合成较之前认为的

收稿日期 (Date of reception): 2013-08-09

通信作者 (Corresponding author): 聂晚频, Email: niewanpin@medmail.com

更复杂, 且其生物源已得到广泛的认同。MiRNA在细胞核内转录为单链或多顺反子的miRNA, 也称为原始miRNA(primary-miRNA, pri-miRNA), 它包含帽子、多聚腺苷酸尾或更多不完全碱基配对的核糖核苷酸发夹结构。通过由DGCR8及其绑定的Drosha组成的核酸内切酶将pri-miRNA中的发夹各自分开形成miRNA前体(precursor-miRNA, pre-miRNA), 长度为60~90 bp。pre-MiRNA通过输出蛋白-5(exportin-5)而被运送到细胞质^[3], 然后由加工帽子[其绑定的伙伴TRBP(TAR RNA binding protein)]加工为成熟的microRNA双链。通过Dicer和TRBP将成熟的microRNA加载到Argonaute(Ago)蛋白中。在核糖核酸蛋白质复合物作用下, 随从链丢失, 保留主导链。该主导链通过复合物中的miRNA与mRNA中的3'非编码区(3'untranslation region, 3'UTR)的碱基互补配对而介导目标选择, 从而使miRNA起到翻译抑制的作用。众所周知, 一个miRNA有成百上千的靶基因和一个既定的mRNA, 可以作为多种不同miRNAs的靶mRNA。通常, miRNA可与mRNA的5'和3'UTR相结合, 这种相互作用的结果主要取决于miRNA和mRNA之间碱基的互补程度^[3]。MiRNA与靶mRNA的UTR不完全配对时, 可抑制mRNA的翻译和降解; 当它与靶mRNA的UTR完全配对时, 其结果是在Argonaute 2作用下使mRNA裂解^[3]。MiRNA还可以与甲基化的DNA之间发生机械作用, 从而调节染色质状态。但即使轻微的丰度变化, 甚至仅仅是一些microRNA变化, 就能使细胞生理学发生重大变化或导致疾病的发生和发展。本文主要讨论最新miRNA在各种肝疾病中表达的改变, 以及其作为疾病诊断及预后的应用价值。

1 MiRNA调控机制

1.1 MiRNA在转录过程中的调控

转录是miRNA调控的重要一步。蛋白质编码基因有许多特点, 如CpG岛、TATA盒、转录因子IIB(transcription factor IIB, TFIIB)识别、启动子和组蛋白的化学修饰, 这些特点同样也出现在miRNA基因的启动子中。这表明转录调节相关的microRNA与编码蛋白质的基因类似, 同样具有转录因子s(transcription factor s, TFs)、增强子和沉默子。如在肌细胞生成过程中, 肌细胞生成素和成肌细胞决定因子1(myoblast decision 1, MyoD1)可以绑定到上游的miRNA-1和miRNA-133位点, 并

诱发它们的转录。调节10%~15%人类基因的原癌基因c-myc, 可绑定到E盒而激活miRNA-17-92簇的转录, 而肿瘤抑制因子p53可激活miRNA-34, 从而抑制 β -钙黏蛋白的转录活性^[4]。此外, microRNA能自我调节, 即能针对一些转录因子建立“正性”或“负性”的反馈调节。如miRNA-133 b可以通过一个负反馈调节中脑多巴胺能神经元的成熟, 导致调节因子和miRNA-133b的靶点垂体同源基因(pituitary homeobox 3, PTTX3)发生变化; 锌指E盒结合蛋白(zinc finger E-box-binding homeobox 1)/Smad interacting protein, ZEB1/SIP1)和miRNA-200则具有复杂的双负反馈调节功能。MiRNA-200家族在维持上皮表型中发挥着重要作用, 它能阻止ZEB1/SIP1的表达, 并能够绑定到miRNA-200家族基因的转录起始点而抑制其在间充质细胞中的表达^[5]。类似于蛋白质编码基因, microRNA的表达也受表观遗传调节(包括DNA甲基化和特定组蛋白修饰)。MiRNA-127是表观遗传调节的miRNA, 在几个癌症细胞系中经脱甲基5-硫唑嘌呤治疗后上调。此外, 抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)可导致约40%的miRNA基因转录水平的改变。如Sampath等^[6]的研究表明, HDAC可调控慢性淋巴细胞白血病中沉默的miRNA-15a, miRNA-16和miRNA-29b。

1.2 MiRNA在转录后的调控

许多原始miRNA在小鼠早期发展过程中会出现表达, 但不能有效地加工成成熟的miRNA。此外, 在基因簇中单个miRNA的表达和处理相同的pri-miRNA有时在成熟水平上是不同的。MiRNA加工的第一步是由Drosha联合DGCR8和其他相关蛋白形成微处理器核络复合物, 在细胞核内催化。RNAi导致Drosha和DGCR8的表达水平下调, 继而同时引起miRNA前体和成熟miRNA的减少^[7], 因此若Drosha存在缺陷则会导致原发肿瘤中的miRNA表达普遍下调。一些转录因子[如p53, 受体调节Smads(receptor Smads, R-Smads)和雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER- α)], 也可以参与通过DEAD盒RNA解旋酶p68和(或)P72的相互作用而引起的miRNA表达的快速调节, 它们均为复杂的Drosha微处理器组件。MiRNA let-7表达可受Lin-28(一种高度保守的RNA结合蛋白)调节, 表明miRNA转录后的调控是复杂的。Lin-28通过结合原始或前体let-7 miRNA末端环选择性地抑制miRNA let-7家族的合成。在细胞分化过程中, Lin-28的下

降可导致成熟let-7的增加^[8]。有趣的是, 在细胞分化中Lin28表达下调是通过miRNA let-7调节的, 因此其呈现一个双负反馈回路。

2 MiRNA在调节肝疾病中的特异性

MiRNA在肝中的生理、病理意义逐渐被认识, 包括代谢通路、免疫、病毒性肝炎、肝纤维化及肝细胞癌等^[9]。在肝细胞的具有器官特异性之称的miRNAs中, miRNA-122占肝细胞miRNA总数的70%。最新研究^[10]显示: 原始或前体miRNA-122的调节具有昼夜变化的节律性。出生数周后肝中的miR-122即转化成熟, 意味着miRNA-122的前体分子可能存在促成成熟功能。miRNA-122的靶点包括胆固醇和脂质代谢的基因, 并在丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染中扮演着一个重要的宿主因素。在各种不同肝疾病中的肝组织或血液循环中, 已发现呈异常表达的不同的miRNAs^[9]。另外, miRNA在评估患者生存率及预后方面具有良好的指导意义。如Waidmann等^[11]发现: 与代偿患者相比, 肝功能失代偿的患者血清miRNA-122水平降低。合并腹水、自发性细菌性腹膜炎和肝肾综合征等并发症的患者较没有并发症的患者miR-122水平显著降低。多因素Cox回归分析显示: 血清miRNA-122水平与终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、性别和年龄等因素存在相关关系。因此, miRNA在肝疾病中的作用应该受到更多的关注, 甚至可以作为肝疾病诊断具有潜力的血清/血浆标志物。

2.1 MicroRNA与病毒性肝炎

众所周知, HCV很大程度上会导致肝硬化, 严重影响患者的预后及生活质量。但HCV的治疗至今仍是一个重大的挑战, 或许HCV感染患者治疗可行性的最有力的证据来自HCV患者中miRNA具有抑制作用的研究。MiRNA-122在HCV感染中的角色逐渐获得重视, 相关研究^[12]表明miRNA-122通过结合病毒RNA的5' UTR靶点, 从而提高了HCV RNA丰度。而miRNA-122在病毒复制过程中的机制尚不完全清楚, 慢性HCV感染的黑猩猩体内研究^[13]显示: 经修饰后的反义miR-122分子能够显著地抑制循环中HCV的水平。动物接受到最高剂量的反义miR-122后, 可导致HCV RNA水平的降低, 这与肝组织的改善密切相关。深度测序分析病毒的5' 非编码区(non code region, NCR),

没有发现病毒出现突变^[13]。有研究^[14]显示, 通过miRNA沉默的方法来控制HCV感染病在操作上是可行性的。MiR-122有众多的靶基因[如血红素氧化酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)基因、参与氧化应激和胆红素代谢的诱导酶基因], 它们是影响HCV和乙型肝炎(hepatitis B virus, HBV)病毒水平的重要机制之一。通过抑制反义miRNA-122可以显著地增加Huh7细胞中HBsAg和HBeAg的分泌。在HepG2细胞中miRNA-122的过度表达可导致HBsAg和HBeAg的显著降低。抑制HO-1与降低HBV复制的研究^[14]表明: miRNA-122具有抗乙肝病毒的作用, 但在HCV中起着前病毒的作用。有研究^[15]表明: 通过靶向HBV基因表达所需的转录因子或通过直接结合HBV转录因子, 细胞的miRNA能够在转录水平上调节HBV感染。如miRNA-155导致HBV转录下调可通过抑制CCAAT /增强子结合蛋白[它能够结合增强子II, 核心启动子以及HBV闭合环状DNA(covalently closed circular DNA, cccDNA)的s-启动子]而激活HBV cccDNA的转录^[16]。此外, miRNA可以靶向DNA甲基化和组蛋白修饰的重要结构, 在HBV cccDNA的转录中发挥着至关重要的作用。如miRNA-152和miRNA-148a能靶向DNA(胞嘧啶-5)-甲基转移酶-1(DNA methyltransferase-1, DNMT-1), 导致病毒DNA的甲基化而抑制HBV复制。同样, miRNA-1可调节组蛋白去乙酰化酶4(histone deacetylase 4, HDAC4)抗体的特征性表达, 从而抑制乙肝病毒复制。另外, HBV编码的蛋白质可以影响细胞miRNA的表达。Wang等^[17]对HepG2细胞HBx蛋白表达前后的miRNAs研究^[18]表明: HBx蛋白可显著上调7个miRNAs的表达, 下调11个miRNAs(如let-7家族miRNA)的表达。Mir-196在HCV诱导肝癌的过程中发挥保护作用, 其机制是通过上调血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HMOX1)的表达而抑制HCV转录。因此, 研究肝细胞中的miRNA及其在宿主-病毒中的相互作用, 将有助于了解急慢性肝炎疾病, 同时也可临床提供精准的诊断性生物学标志物, 对判断病人预后或者研发靶向治疗药物都提供了研究的基础。

2.2 MicroRNA与脂肪性肝病

有研究^[19]发现: 动物模型和人体标本中酒精和非酒精性脂肪肝均存在miRNAs的失调。在人类非酒精性脂肪肝中, 调节细胞增殖、细胞凋亡、炎症、氧化应激和代谢的23种miRNAs均有着过度

表达或低表达。代谢综合征中miRNA的变化, 可为非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎提供具有潜力的治疗策略^[20]。在酒精性肝病中, 由于炎症作用和枯否细胞(küpferr cell, KC)的激活, 会导致肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生。Bala等^[21]的研究表明: 在慢性酒精喂养的动物模型中, KC的miR-155出现上调, 即酒精通过核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的激活而使miR-155上调, 从而影响TNF- α mRNA的稳定性。此外, miR-217可能通过下调沉默信息调节因子-2相关酶1(silent information regulator1, SIRT1)途径, 促进肝细胞中乙醇诱导的脂肪堆积^[22]。在miRNA表达谱的研究中, Ladeiro等^[23]发现酒精性肝癌中miR-126*下降。由于酒精性或非酒精性脂肪性肝病中异常表达的miRNA繁多, 但不清楚不同诱因的脂肪性肝病中哪一种miRNA占据主导优势, 也未能充分评估各种miRNA的权重系数, 故不能对临床治疗提供明确的靶点, 因此后期研究中应该充分评估各种脂肪性肝病中不同种类miRNA的重要性, 为后期临床治疗提供充分的理论依据。

2.3 MiRNAs与肝纤维化

肝纤维化是一个极其复杂的病理变化过程, 肝星状细胞的激活以及基质金属蛋白酶和金属蛋白酶组织抑制剂的表达均发挥着重要的作用。已有研究^[24]报道, 大鼠肝纤维化中肝星状细胞miRNA表达谱呈差异性表达。相关的研究^[24]显示: 在肝纤维化中miR-150和miR-194表达水平显著降低, 并且这些miRNA通过抑制c-myb和rac1的表达而抑制肝星状细胞的激活, 并证实miRNA-150或miRNA-194的过度表达可以逆转激活的人类肝星状细胞系中肝星状细胞的表型, 因此miRNA-150和miRNA-194可以作为治疗肝纤维化具有潜力的治疗靶点。MiRNA-29的家族(miRNA-29a, 29b1, 29b2和29C)在肝纤维化小鼠模型(四氯化碳或胆总管结扎模型)中也扮演着重要的角色, 该家族也存在于人类肝纤维化模型中^[25]。通过应用TGF- β 抑制miR-29的表达来治疗肝星状细胞, 发现部分转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)对纤维化的影响是通过降低miR-29表达来调节的^[24]。TGF- β 是miR-29的直接靶点, 因此miR-29可能对肝纤维化的进展起着逐级放大的作用。另一研究^[26]发现: miR-199a, miR-199a*, 200 a和200 b的表达与慢性HCV所致的肝纤维化的进展程度关系密切。这些miRNA在LX-2细胞(一种肝

星状细胞株)中的超表达, 可诱导肝纤维化基因[如金属蛋白酶组织抑制因子1(tissue inhibitor of metalloproteinase1, TIMP1)基因、基质金属蛋白酶1(matrix metalloproteinase13, MMP13)基因和 α 1型前胶原基因]的表达, 表明这些miRNAs在肝纤维化过程中具有启动作用^[26]。从未来治疗措施的角度上讲, 利用miRNAs的过度表达或者抑制来缓解肝纤维化程度, 是最具前途的治疗方法之一。然而, 寻找组织和细胞特异性的miRNA双链载体, 仍然是一个技术性的挑战^[27]。

2.4 MiRNAs与肝细胞癌及其他肝肿瘤

原发性肝癌[包括肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)]是癌症死亡的第三大原因(每年大约有549 000人死亡), 也是全世界第五大最常见的恶性肿瘤^[28]。HCC的发生和发展是一个典型的多阶段过程。有研究认为肝癌的进展是对细胞过程起着重要作用的基因(如细胞周期控制、凋亡、细胞迁移和侵袭的基因)解除了管制。许多报道^[29]都强调在潜在的HCC发生和发展过程中的基因和蛋白质, 但其敏感性和特异性是有限的。因此, 迫切需要寻找具有鉴别诊断意义的新的生物标志物以了解肝癌的发生, 同时也需要对不同表型的临床特点、预后和预测治疗反应的可能性进行研究。

近年来, miRNA在癌症研究中受到极大重视。一方面, MiRNA的异常表达与肿瘤的发生发展密切相关, 因此miRNA可作为肿瘤诊断和预后的重要标志物。另一方面, miRNAs可能有致癌或抑癌活性, 所以miRNA成为新兴的肿瘤分子治疗的重要目标。

HCC和其他类型癌症中, 不同种类的miRNA有着不同的表达^[30]。相对于没有病变和相邻的良性肝组织, miRNA-221在HCC组织中表达增加^[31]。连续暴露在低浓度的致肝癌物质微囊藻毒素中, 人肝细胞株WRL-68(一种正常肝细胞株)miRNA表达异常, 包括致癌miRNA的表达上调, 如miRNA-21和miRNA-221^[32]。在用微囊藻毒素喂养所致的小鼠肝癌模型中, 发现下调的miRNA, 包括miRNA-125b, miRNA-34a和miRNA-21, 它们在肝肿瘤的发生中起着至关重要的作用^[33]。此外, mir-191参与多种致癌通路, 可在肝致瘤物二恶英诱导下出现上调。

与此同时, 还有研究表明miRNA缺失将有助于肝肿瘤的发生。相关研究^[34]表明: 单个miRNA

的表达(如miRNA-26a)可以逆转肝癌的进展。另一项研究^[35]表明:在myc诱导小鼠肝肿瘤模型中,存在选择性miRNAs的表达下调,包括miRNA-15a/16, miRNA-24a, miRNA-15, miRNA-26a和miRNA-195。MiR-26a可调节细胞周期素D2和E2的表达,诱导人肝细胞癌中的肝细胞在G₁期停滞;因此,干扰miRNA-26a的表达可以异常调节肝肿瘤细胞的细胞周期和细胞增殖。事实上,在人肝细胞肿瘤中过度表达的miRNA-26a可导致G₁期细胞的增加,S期增殖细胞的减少^[34]。体内的数据与这一结果相一致,通过使用腺病毒相关载体(adenovirus-associated virus, AAV)强制miRNA-26a表达,可阻止肝肿瘤的发展^[34]。另外,体内实验^[36]发现,恢复miRNA-122, miRNA-143和miRNA-124,可以显著抑制肿瘤的生长和转移。除了肝细胞癌,有效的体内靶向性治疗也能减少肝转移瘤的发生。因此,在发生肝转移前,miRNA-182是干预治疗的靶点。体外研究^[37]还发现:抑制miRNA-182可导致细胞凋亡,并可抑制黑色素瘤侵袭和转移。将20糖修饰的硫代磷酸骨架合成的miRNA-182反义寡核苷酸应用于小鼠黑色素瘤的模型中,发现反义miRNA-182治疗可以明显降低肝转移的负担及风险。

另外,相关研究^[38]发现miRNAs可以影响抗癌药物的敏感性。MiRNA-21前体转染肝癌细胞具有抗IFN- α /FU诱导的细胞毒性,在临床肝癌标本中miRNA-21的表达与IFN- α /FU联合治疗的不良临床反应相关。另外,miRNA-181b可增强肝癌细胞对阿霉素的耐药性^[39]。因此,miRNA-21或miRNA-181b在提高药物的疗效方面可能具有价值。

3 展 望

MiRNA作为一种新近发现的调控型小分子RNA,在生物体内起着十分重要的作用。不同疾病中伴随着不同的miRNA谱的变化,因此miRNA逐渐成为新的生物学分子诊断工具,为疾病诊断提供了新的途径,尤其对于肿瘤的诊断。MiRNA作为有效的生物分子标志,为肿瘤的早期诊断、分子分型提供了一类新的有效靶点,也有助于对肿瘤的侵袭性、转移性和对不同治疗方案的反应性进行比较判断。尤其是血清学中游离的miRNA检测更具有优势,因为循环核酸的检测具有微创和可重复性,可分别在术前和术后检测,可动态监测特异性miRNA水平,判断和评估患者预后、

复发风险以及抗肿瘤药物敏感性和耐药性。但以上研究仍处于试验性阶段,暂时还未常规应用临床,因此,还需要对临床检验的规范性、统一性、系统性等进行更多深入的研究,建立各种疾病miRNA表达谱的数据库。同时,miRNA的治疗目前仍处于起始阶段,每一种miRNA存在数千个可调控靶点,因此使用某一特定miRNA转染或对编码miRNA基因进行靶点拮抗,势必会对其他靶点基因产生作用而发生不良反应。同时,还存在缺乏组织/细胞特异性、非最优的载体系统、细胞摄取不足、脱靶效应和细胞毒性等问题。因此,对于已发现的miRNA的新类型或新功能在疾病的发病机制中的作用,需要进行更多深入的研究。此外,在不同疾病中miRNA表达谱的改变可为疾病的早期诊断及治疗铺平道路。因此,miRNA作为疾病治疗的新靶点,前景仍然是乐观的。

参考文献

1. Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
2. Kerr TA, Korenblat KM, Davidson NO. MicroRNAs and liver disease[J]. *Transl Res*, 2011, 157(4): 241-252.
3. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233.
4. Kim NH, Kim HS, Kim NG, et al. p53 and microRNA-34 are suppressors of canonical Wnt signaling[J]. *Sci Signal*, 2011, 4(197): 71.
5. Bracken CP, Gregory PA, Kolesnikoff N, et al. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 7846-7854.
6. Sampath D, Liu C, Vasan K, et al. Histone deacetylases mediate the silencing of miR-15a, miR-16, and miR-29b in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 119(5): 1162-1172.
7. Gregory RI, Yan KP, Amuthan G, et al. The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs[J]. *Nature*, 2004, 432(7014): 235-240.
8. Martinez NJ, Gregory RI. MicroRNA gene regulatory pathways in the establishment and maintenance of ESC identity[J]. *Cell Stem Cell*, 2010, 7(1): 31-35.
9. Lakner AM, Bonkovsky HL, Schrum LW. MicroRNAs: fad or future of liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(20): 2536-2542.
10. Roberts AP, Lewis AP, Jopling CL. MiR-122 activates hepatitis C

- virus translation by a specialized mechanism requiring particular RNA components[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(17): 7716-7729.
11. Waidmann O, Koberle V, Brunner F, et al. Serum microRNA-122 predicts survival in patients with liver cirrhosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45652.
 12. Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, et al. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific microRNA[J]. *Science*, 2005, 309(5740): 1577-1581.
 13. Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection[J]. *Science*, 2010, 327(5962): 198-201.
 14. Qiu L, Fan H, Jin W, et al. MiR-122-induced downregulation of HO-1 negatively affects miR-122-mediated suppression of HBV[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 398(4): 771-777.
 15. Liu WH, Yeh SH, Chen PJ. Role of microRNAs in hepatitis B virus replication and pathogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1809(11/12): 678-685.
 16. Wang B, Majumder S, Nuovo G, et al. Role of microRNA-155 at early stages of hepatocarcinogenesis induced by choline-deficient and amino acid-defined diet in C57BL/6 mice[J]. *Hepatology*, 2009, 50(4): 1152-1161.
 17. Wang Y, Lu Y, Toh ST, et al. Lethal-7 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and targets signal transducer and activator of transcription 3[J]. *J Hepatol*, 2010, 53(1): 57-66.
 18. Au SLK, Wong CCL, Lee JMF, et al. Enhancer of zeste homolog 2 epigenetically silences multiple tumor suppressor microRNAs to promote liver cancer metastasis[J]. *Hepatology*, 2012, 56(2): 622-631.
 19. Cheung O, Puri P, Eicken C, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic microRNA expression[J]. *Hepatology*, 2008, 48(6): 1810-1820.
 20. Czech MP, Aouadi M, Tesz GJ. RNAi-based therapeutic strategies for metabolic disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(8): 473-484.
 21. Bala S, Marcos M, Kodys K, et al. Upregulation of microRNA-155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor alpha (TNF- α) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(2): 1436-1444.
 22. Yin H, Hu M, Zhang R, et al. MicroRNA-217 promotes ethanol-induced fat accumulation in hepatocytes by down-regulating SIRT1[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(13): 9817-9826.
 23. Ladeiro Y, Couchy G, Balabaud C, et al. MicroRNA profiling in hepatocellular tumors is associated with clinical features and oncogene/tumor suppressor gene mutations[J]. *Hepatology*, 2008, 47(6): 1955-1963.
 24. Venugopal SK, Jiang J, Kim TH, et al. Liver fibrosis causes downregulation of miRNA-150 and miRNA-194 in hepatic stellate cells, and their overexpression causes decreased stellate cell activation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298(1): G101-106.
 25. Roderburg C, Urban GW, Bettermann K, et al. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2011, 53(1): 209-218.
 26. Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, et al. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16081.
 27. Singh S, Narang AS, Mahato RI. Subcellular fate and off-target effects of siRNA, shRNA, and miRNA[J]. *Pharm Res*, 2011, 28(12): 2996-3015.
 28. Kudo M. Hepatocellular carcinoma in 2011 and beyond: from the pathogenesis to molecular targeted therapy[J]. *Oncology*, 2011, 81(Suppl 1): 1-10.
 29. Hu Z, Zhao W. Novel insights into the molecular mechanisms of α -fetoprotein expression and malignant phenotypes of hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2012, 9(1): 7-8.
 30. Augello C, Vaira V, Caruso L, et al. MicroRNA profiling of hepatocarcinogenesis identifies C19MC cluster as a novel prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2012, 32(5): 772-782.
 31. Karakatsanis A, Papaconstantinou I, Gazouli M, et al. Expression of microRNAs, miR-21, miR-31, miR-122, miR-145, miR-146a, miR-200c, miR-221, miR-222, and miR-223 in patients with hepatocellular carcinoma or intrahepatic cholangiocarcinoma and its prognostic significance[J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(4): 297-303.
 32. Xu L, Qin W, Zhang H, et al. Alterations in microRNA expression linked to microcystin-LR-induced tumorigenicity in human WRL-68 Cells[J]. *Mutat Res*, 2012, 743(1/2): 75-82.
 33. Zhao Y, Xie P, Fan H. Genomic profiling of microRNAs and proteomics reveals an early molecular alteration associated with tumorigenesis induced by MC-LR in mice[J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46(1): 34-41.
 34. Kota J, Chivukula RR, O'Donnell KA, et al. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model[J]. *Cell*, 2009, 137(6): 1005-1017.
 35. Chang TC, Yu D, Lee YS, et al. Widespread microRNA repression by Myc contributes to tumorigenesis[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(1): 43-50.
 36. Lang Q, Ling C. MiR-124 suppresses cell proliferation in hepatocellular carcinoma by targeting PIK3CA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 426(2): 247-252.
 37. Huynh C, Segura MF, Gazieli-Sovran A, et al. Efficient in vivo microRNA targeting of liver metastasis[J]. *Oncogene*, 2011, 30(12): 1481-1488.
 38. Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, et al. MicroRNA-21 induces

resistance to the anti-tumour effect of interferon-alpha/5-fluorouracil in hepatocellular carcinoma cells[J]. Br J Cancer, 2010, 103(10): 1617-1626.

39. Wang B, Hsu SH, Majumder S, et al. TGF β -mediated upregulation of hepatic miR-181b promotes hepatocarcinogenesis by targeting

TIMP3[J]. Oncogene, 2010, 29(12): 1787-1797.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 彭伟, 聂晚频. MicroRNAs 在肝疾病中的表达及通路研究 [J]. 临床与病理杂志, 2014, 34(1): 106-112. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.01.018

Cite this article as: PENG Wei, NIE Wanpin. Expression and pathway of microRNAs in liver disease [J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2014, 34(1): 106-112. DOI:10.11714/j.issn.2095-6959.2014.01.018