

非编码RNA与肝脏疾病

石娟娟, 党双锁

■背景资料

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)虽然没有编码蛋白质的功能, 但具有广泛的生物学功能, 参与细胞分化、个体发育和疾病发生发展等多种生物学进程。研究发现ncRNA表达或功能异常均与人类疾病的发生发展密切相关, 特别是与肿瘤的发生发展, ncRNA的研究已成为生物学研究领域的热点和难点。

石娟娟, 党双锁, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科 陕西省西安市 710004

党双锁, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事病毒性肝炎、肝癌、肝硬化等肝脏疾病的基础与临床研究。

作者贡献分布: 石娟娟与党双锁负责选题, 查找文献; 石娟娟负责论文撰写。

通讯作者: 党双锁, 教授, 主任医师, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科。
dang212@126.com
电话: 029-87679688

收稿日期: 2015-12-14
修回日期: 2016-02-01
接受日期: 2016-02-22
在线出版日期: 2016-05-08

Non-coding RNAs and liver diseases

Juan-Juan Shi, Shuang-Suo Dang

Juan-Juan Shi, Shuang-Suo Dang, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Shuang-Suo Dang, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. dang212@126.com

Received: 2015-12-14
Revised: 2016-02-01
Accepted: 2016-02-22
Published online: 2016-05-08

Abstract

Non-coding RNAs (ncRNAs) do not code for proteins, and they regulate gene expression at replication, transcriptional, post-transcriptional

and other levels and may be involved in various biological processes such as cell differentiation, individual development and pathological processes. Recent studies have suggested that aberrant expression of ncRNAs is closely related with liver diseases such as hepatocellular carcinoma, viral hepatitis, alcohol-induced liver injury, and ncRNAs play a central regulatory role in the development and prognosis of these diseases. Therefore, ncRNAs have the potential to become diagnostic and prognostic markers and clinical targets in liver diseases.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Non-coding RNA; MicroRNA; Long non-coding RNA; Hepatocellular carcinoma; Viral hepatitis

Shi JJ, Dang SS. Non-coding RNAs and liver diseases. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(13): 1952-1959
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1952.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i13.1952>

摘要

非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一类不具有编码蛋白质功能的RNA, 在复制、转录和转录后等多种水平调控基因表达, 参与细胞分化、个体发育和疾病发生发展等多种生物学进程。ncRNA表达或功能异常均与肝脏疾病的发生发展密切相关, 目前研究显示肝细胞癌、病毒性肝炎和酒精肝损伤等肝脏疾病中有多种ncRNAs表达水平发生了显著变化, 并在疾病的发生发展和预后中起着核心调控作用。因此, ncRNA的研究是

■同行评议者

吴灵飞, 教授, 主任医师, 汕头大学医学院附二院; 钱福初, 副主任技师, 湖州市中心医院中心实验室

生物学研究领域的热点和难点, 有望成为肝脏疾病潜在的诊断标准、预后标志和临床治疗靶点。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非编码RNA; 微小RNA; 长链非编码RNA; 肝细胞癌; 病毒性肝炎

核心提示: 非编码RNA(non-coding RNA)表达或功能异常均与肝细胞癌、病毒性肝炎和酒精肝损伤等肝脏疾病密切相关, 并在疾病的发生发展和预后中起着核心调控作用, 有望成为肝脏疾病潜在的诊断标准、预后标志和临床治疗靶点。

石娟娟, 党双锁. 非编码RNA与肝脏疾病. 世界华人消化杂志 2016; 24(13): 1952-1959 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1952.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i13.1952>

0 引言

1970年Crick提出了“中心法则”的概念, 其中DNA是遗传信息的储存库, 蛋白质遗传信息的化身, 而RNA仅是这一信息传递过程中的临时中介^[1]. 1986年Gilbert^[2]提出了“RNA世界”的假说质疑RNA在“中心法则”中的生物学功能, 他认为生命起源于RNA, 即可以存储遗传信息又可以发挥其生物学功能. 虽然这一假说值得深思熟虑, 但是越来越多的研究提出了一个隐藏的“RNA调控世界”, 即非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA). 随着人类基因组计划的开展, 人类基因组中仅有1.5%的核酸序列编码为蛋白质, 其余98.5%核酸序列为非蛋白编码序列, 其中超过90%能被转录为RNA, 即统称为ncRNA^[3]. 近年来, 随着二代测序技术的广泛应用, ncRNA的神秘面纱逐渐被揭开. ncRNA虽然没有编码蛋白质的功能, 但具有广泛的生物学功能, 分别在复制、转录和转录后等多种水平调控基因表达发挥其功能, 参与细胞分化、个体发育和疾病发生发展等多种生物学进程^[3,4]. 研究^[3,5]发现, ncRNA表达或功能异常均与人类疾病的发生发展密切相关, 其中目前研究最多的是微小RNA(microRNA, miRNA), 特别是与肿瘤的发生发展密切相关. 当今, ncRNA的研究已成为生物学研究领域的热点和难点, 重新燃起了各领域科学家

对ncRNA的重视以及“生命起源于RNA”假说的兴趣. 本文主要从miRNA和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)这两个方面进行阐述.

1 ncRNA的分类及其作用机制

1.1 ncRNA的发现 1961年Jacob等^[6]首次提出了信使RNA(mRNA)的概念以及作为遗传信息传递者的功能, 具有里程碑的意义. 在随后的很多年中, 人们对于mRNA的认识仅仅局限于其作为蛋白质翻译模板的信息传递者作用. 直到2001年, 人类基因组计划的开展, 人们对人类基因组有了全新全面的认识, 认为那些占据人类基因组98.5%无编码蛋白质功能的“垃圾序列”可能具有重要的生物学功能, 因为在高等生物中, 绝大多数的这些序列可以通过组织特异性或时间特异性的方式转录成RNA, 这就是我们所提到的ncRNA^[7]. Holley等于1965年在面包酵母中发现第一个ncRNA成员丙氨酸tRNA. 随着研究不断深入, 越来越多的ncRNA被发现, 其中包括核糖体RNA、miRNA、sonRNA、lncRNA等. Lee等^[8]于1993年在线虫中发现了第一个miRNA分子lin4, 发现该基因产物不编码任何前体, 但可通过抑制mRNA的翻译控制幼虫时序性发育. 特别是肝特异性表达miR-122的发现, 其在肝脏代谢、肝损伤和肝癌发生中发挥重要作用^[9]. lncRNA概念于2002年由日本科学家首次提出, 由于缺少功能注释直到2007年Rinn等^[10]发现一条长2.2 kb的lncRNA基因HOX反义基因间RNA(HOX transcript antisense intergenic RNA, HOTAIR), 认为他可以通过抑制HOX基因的转录来调节生物体的生长发育, 使人们对lncRNA的认识有了质的飞跃. 目前, lncRNA的功能研究已经得到了越来越多研究者的青睐, 特别是在肝脏疾病方面.

1.2 ncRNA的分类 ncRNA在序列、结构和生物功能上具有高度特异性, 故而主要从生物学功能、亚细胞定位、转录本长度等方面进行分类, 其中主要从生物学功能方面分为结构非编码RNA(structural ncRNAs)和调控非编码RNA(regulatory ncRNAs), 结构非编码RNA主要包括转运RNA(transfer RNAs, tRNAs)、核糖体RNA(ribosomal RNAs, rRNAs)、小核RNA(small nuclear RNAs, snRNAs)和小核

■ 研究前沿

ncRNA除了作为肝脏疾病的诊断标志物, 还可以为疾病靶点治疗提供新的契机. ncRNA功能复杂多样, 解析ncRNA与肝脏疾病发生之间的因果关系、调控作用及相应的效应机制是目前亟待解决的问题.

■ 相关报道

研究发现ncRNA与肝脏疾病密切相关, 其中miR-21是目前研究频率较高的miRNA分子之一, 不仅与肝细胞癌发病机制和发生发展密切相关, 而且与淋巴转移等远处转移显著相关, 可以作为临床上不依赖TNM分期的预后分子, 具有显著的临床价值。lncRNAs如母系表达基因3, 增加其表达可降低肝癌细胞活性, 抑制细胞生长并诱导其凋亡, 可以作为生物学标志物监测预后。故而ncRNA有望成为肝癌细胞潜在的诊断标准、预后标志和临床治疗靶点。

仁RNA(snoRNA); 调控ncRNA主要包括小干扰RNA(small interfering RNA, siRNAs)、miRNAs、piwi-RNA(piRNAs)、lncRNAs^[4,11]。

1.3 ncRNA的作用机制 miRNA是长约22 nt的小分子ncRNA, 可以通过抑制靶基因mRNA的翻译或通过配对与靶基因mRNA 3'端非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)区序列完全互补或部分互补结合, 在转录后或翻译水平诱导靶基因mRNA降解, 负性调节靶基因的表达^[12], 其调控机制反映了miRNA与mRNA的互补程度。通常情况下, 仅有极少数的miRNA与其mRNA靶标完全互补, 而绝大多数只是部分互补, 一般仅有6-7个碱基, 即所谓的“种子区(seed region)”, 是筛选mRNA特异性靶标的决定因素, 其中组蛋白甲基化酶、组蛋白去乙酰化酶、CpG甲基化结合蛋白等均是miRNA潜在的特异性靶标^[13]。目前研究^[14]表明, miRNA可通过影响组蛋白甲基化酶和组蛋白去乙酰化酶表达, 调控组蛋白修饰引起染色质重塑, 如miR-140、miR-320等。miRNA还可通过影响DNA甲基化酶的表达调控DNA甲基化, 如miR-29等^[15]。

lncRNA是长度>200 nt的ncRNA, 其与蛋白质编码基因类似, 可以显示出组织特异性表达、染色质标志、独立基因启动子、转录调控因子和多个外显子剪接成成熟转录本, 即可通过RNA聚合酶II进行转录, 随后进行共转录修饰如多聚腺苷酸化和RNA前体剪接^[16,17]。大多数lncRNAs位于细胞核中, 参与基因表达的表观遗传调节, 主要通过以下途径调控基因表达, 作为转录调控因子调控基因表达; 调控DNA甲基化酶的表达影响DNA甲基化和调控组蛋白修饰引起染色质重塑进而使基因沉默或激活; 与蛋白编码基因转录本形成互补双链, 产生siRNA调控基因表达; 作为ncRNA的前体(miRNA、piRNA), 间接上调或下调基因表达; 与特定蛋白质结合, 影响该蛋白的活性和细胞定位等^[18,19]。

2 ncRNA与肝细胞癌

2.1 miRNA与肝细胞癌 到目前为止, 在人类中已经发现大约2000个miRNA, 其中大多数在细胞增殖、凋亡和侵袭等正常细胞功能方面发挥着重要作用^[20,21]。在不同人类疾病中发现许多miRNA的表达下调, 特别是在大多数

人类肿瘤中尤为显著, 如肝细胞癌。事实上, miRNAs可以作为抑癌基因或致癌基因, 通过靶向沉默或诱导涉及癌变的miRNA。现已证实miRNA与肿瘤的恶性程度密切相关, 通过调控细胞凋亡和细胞增殖、血管再生、细胞信号通路等多种途径发挥作用。miRNA下调已经被假定为恶性转化和肿瘤进展的重要组成部分^[22]。因此, miRNA靶向治疗肝细胞癌已经引起越来越多学者的兴趣。目前越来越多的研究显示, miRNAs表达在肝细胞癌中具有差异性, miRNA异常表达可能通过下调miRNAs致癌基因的表达或是上调miRNAs抑癌基因的表达来调控肝细胞癌的发生发展^[23,24], 其中研究较为显著的上调miRNAs包括miR-221、miR-21、miR-18、miR-106b等^[25-28]和下调miRNAs包括miR-122a、miR-199a、miR-200、miR-223等^[29-32](表1)。miR-21是目前研究频率较高的miRNA分子之一, 不仅与肝细胞癌发病机制和发生发展密切相关, 而且与淋巴转移等远处转移显著相关, 可以作为临床上不依赖TNM分期的预后分子, 具有显著的临床价值^[26]。

2.2 lncRNA与肝细胞癌 lncRNA生物学效应与miRNA相比还不是十分清楚, 目前越来越多研究认为, 其与基因表达调控密切相关。虽然lncRNAs大小不尽相同, 但他们的平均长度大概约为592个核苷酸, 与mRNA相比要短的多。随着生物信息学鉴定分析和高通量分析技术的发展, 越来越多的lncRNAs被发现, 并认为其在基因表达和信号转导的调节中起着关键作用^[33,34]。研究显示lncRNAs在各种疾病的发生发展中发挥着重要的调节作用, 特别在肿瘤发生发展中, 其中在肝细胞癌中就已经发现了多种lncRNAs的表达发生了显著变化。目前研究显示, lncRNAs在肝细胞癌中存在差异性表达, 其中发现的上调lncRNAs包括肝癌高表达转录本(highly upregulated in liver cancer, HULC), 其高表达与组织学分级和HBx蛋白显著相关, 可作为生物学标志检测肝细胞癌^[35]、转移相关肺腺癌转录本1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)与肿瘤转移和预后相关, 抑制其表达可降低肝癌细胞株HepG2的活力和侵袭力, 增加对凋亡刺激的敏感性^[36]、HOTAIR基因可以预测肝移植后肝癌的复发和预后情况, 抑制其

表 1 与肝脏疾病相关的miRNAs

miRNA	位置	表达情况	相关疾病	生物学功能	参考文献
miR-221	Xp11.3	上调	HCC, HCV	细胞凋亡、增殖、血管再生和肿瘤转移; 抑制HCV病毒复制	[25,52]
miR-21	17q23.1	上调	HCC	肿瘤转移	[26]
miR-18	13q31	上调	HCC	肿瘤血管再生	[27]
miR-106b	7q22.1	上调	HCC	细胞凋亡	[28]
miR-122a	18q21	下调	HCC	细胞周期和凋亡	[29]
miR-199a	19p13.2	下调	HCC, HCV	细胞凋亡和增殖; 抑制HCV病毒复制	[30,55]
miR-200	1p36.3	下调	HCC, 酒精性肝损伤	肿瘤转移	[31]
miR-223	Xq12-13.3	下调	HCC	细胞周期和凋亡	[32]
miR-152	17q21.32	下调	HBV	抑制HBV病毒复制	[45]
miR-18a	13q31.3	上调	HBV	抑制HBV病毒复制	[44]
miR-25	7q22.1	上调	HBV	抑制HBV病毒复制	[48]
miR-375	2q35	上调	HBV	抑制HBV病毒复制	[48]
miR-101	1p31.3	下调	HBV	抑制HBV病毒复制	[49]
miR-196	12q13.13	上调	HCV	抑制HCV病毒复制	[47]
miR-122	18q21.31	上调	HCV, HBV, 酒精性肝损伤	促进HCV病毒复制; 抑制HBV病毒复制	[50,52,59]
miR-141	12p13.31	上调	HCV, HBV	促进HCV病毒复制; 抑制HBV病毒复制	[51,53]
miR-448	Xq23	上调	HCV	抑制HCV病毒复制	[54]
miR-155	21q21.3	上调	脂肪性肝炎	脂肪性肝炎诱导的HCC中发挥作用	[60]

HCC: 肝细胞癌; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒。

表达可降低肿瘤侵袭性和增加化疗药物敏感性^[37]、*H19*即可以作为癌基因又可以作为抑癌基因、*MV1H*、*TUC338*、*LINC-ROR*、*lncRNA-ATB*等^[34,38-40]。下调lncRNAs如母系表达基因3(maternally expressed gene 3, *MEG3*)与CpG甲基化相关, 增加其表达可降低肝癌细胞活性, 抑制细胞生长并诱导其凋亡, 可以作为生物学标志物监测预后^[41]。由此可知, lncRNA可以作为肝细胞癌诊断、预后标志和临床治疗靶点(表2)。

3 ncRNA与病毒性肝炎

3.1 miRNA与病毒性肝炎 miRNA与乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、HCV引起的慢性病毒性肝炎密切相关, 可能通过影响病毒复制、机体免疫应答和抗原呈递等过程, 发挥其抗病毒能力, 其中miRNA可通过调节HBV和HCV基因表达或结合至HBV和HCV基因转录本以调节HBV和HCV的感染^[42]。目前已发现许多miRNA与HBV和HCV密切相关, miR-18a、miR-152通过调节DNA甲基转移酶^[43,44]和miR-1通过调节组蛋白去乙酰化酶4(histone deacetylase 4, HDAC4)抑制HBV病毒复制^[45]。miRNA-196可直接抑制HCV病毒

转录本复制, 进而可能降低发生肝细胞癌的风险^[46]。另外miR-25、miR-375、miR-101、miR-122、miR-141和miR-221、miR-448、miR-199a等^[47-54]分别与HBV和HCV显著相关。因此miRNA可作为HBV和HCV诊断依据和治疗靶点。

3.2 lncRNA与病毒性肝炎 肝脏组织中的lncRNA与乙型肝炎病毒自身表达的HBx蛋白具有显著相关性, 研究^[35,55,56]显示HULC、HEIH表达显著上调、lncRNA-Dreh表达显著下调, 与HBV引起的肝细胞癌的发生发展和预后相关。在HCV中lncRNA-CMPK2表达显著上调, 抑制其表达可降低HCV病毒复制和干扰素刺激基因(IFN-stimulated genes, *ISGs*)表达, 调节体外干扰素的反应, 进而影响干扰素抗病毒效果^[57]。因此, lncRNA可作为HBV和HCV治疗靶点和诊断依据。目前由于lncRNA研究仍处于初步阶段, 与病毒性肝炎相关的lncRNA研究较少, 这就需要我们发现更多的lncRNA, 研究其确切的作用机制。

4 ncRNA与其他肝脏疾病

在其他肝脏疾病中, ncRNA也起着重要的调控作用。在酒精性肝损伤中miRNAs的表达

■创新盘点
本文着重介绍了ncRNA在肝脏疾病的研究进展, 特别是在肝细胞癌和病毒性肝炎中发现了多种ncRNA, 其表达水平发生了显著变化, 并且在疾病的发生发展和预后中起着核心调控作用。ncRNA有望成为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、病毒性肝炎等疾病早期诊断的新型标志物, 并且为疾病的治疗提供新的思路。

应用要点

在疾病诊断方面, ncRNA不仅可以作为病毒感染的标志物, 也可以作为肝细胞癌发生发展和预后的标志物, 这将很大程度上提高HCC、病毒性肝炎、脂肪性肝炎、肝硬化等肝脏疾病的诊断水平. 在疾病治疗方面, ncRNA介导的RNA干扰技术, 在疾病的基因治疗方面具有良好的应用前景.

表 2 与肝脏疾病相关的lncRNAs

lncRNA	位置	表达情况	相关疾病	生物学功能	参考文献
HULC	6p24.3	上调	HCC, HBV	高表达与肝癌组织学分级和HBx蛋白显著相关	[35]
MALAT1	11q13.1	上调	HCC	肿瘤转移和预后相关	[36]
HOTAIR	12q13.13	上调	肝移植后肝癌	降低肿瘤侵袭性和增加化疗药物敏感性	[37]
H19	11p15.5	上调	HCC, 酒精性肝损伤	抑制肿瘤转移, 降低化疗药物耐药	[38,39,53]
MVIH	10q22-q23	上调	HCC	抑制肿瘤血管再生	[39]
TUC338	12q13.13	上调	HCC, 肝硬化	调节细胞生长	[39]
LINC-ROR	18q21.31	上调	HCC	低氧环境中抑制肿瘤细胞生长	[40]
lncRNA-ATB		上调	HCC	肿瘤转移和侵袭相关	[41]
MEG3	14q32.3	下调	HCC, 酒精性肝损伤	CpG甲基化相关, 诱导细胞凋亡	[42,61]
HEIH	5q35.3	上调	HBV	HBV相关肝细胞癌	[56]
lncRNA-Dreh		下调	HBV	HBV相关肝细胞癌, HBx蛋白显著相关	[57]
lncRNA-CMPK2	2p25.2	上调	HCV	降低HCV复制和干扰素刺激基因表达	[58]

lncRNAs: 长链非编码RNA; HCC: 肝细胞癌; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒; MEG3: 母系表达基因3.

显著下降如miR-199、miR-200、miR-126、miR-122, 同时在肝细胞癌中的表达也是下降的^[58]. 在脂肪性肝炎中, 我们发现miR-155表达上调^[59]. 在酒精性肝病和慢性非酒精性肝病中我们还发现lncRNA分子H19、HOTAIR表达上调, 而MEG3表达下调; 同时发现肿瘤特异性泛素蛋白FAT10表达亦上调, 甚至可以观察到肿瘤形成^[60].

5 结论

目前, 大量的文献和实验数据证实ncRNA在肝细胞癌、病毒性肝炎等肝脏疾病的发生发展中具有独特变化, 并发挥重要的生物学功能. 在疾病诊断方面, 通过对患者组织和血液样本的检测, 发现了许多特异性的ncRNA, 不仅可以作为病毒感染的标志物, 也可以作为肝细胞癌发生发展和预后的标志物, 这将很大程度上提高肝细胞癌、病毒性肝炎、脂肪性肝炎、肝硬化等肝脏疾病的诊断水平. 在疾病治疗方面, ncRNA介导的RNA干扰技术, 在疾病的基因治疗方面具有良好的应用前景, 但要应用于临床仍还有许多问题需要解决, 如药代动力学、组织靶向性、有效序列的选择等. 相信随着ncRNA研究的不断深入和检测方法的进步, 特别是ncRNA芯片技术的发展, ncRNA有望成为肝细胞癌、病毒性肝炎等疾病早期诊断的新型标志物, 并且为疾病的治疗提供新的思路.

总之, 虽然ncRNA在肝脏疾病的诊断和

治疗方面发挥着重要作用, 但是仍有大量的基础和应用问题亟待解决. ncRNA功能复杂多样, 解析ncRNA与肝脏疾病发生之间的因果关系、调控作用及相应的效应机制是基础研究中的核心问题.

6 参考文献

- 1 Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature* 1970; 227: 561-563 [PMID: 4913914 DOI: 10.1038/227561a0]
- 2 Gilbert W. Origin of life: The RNA world. *Nature* 1986; 319: 618 [DOI: 10.1038/319618a0]
- 3 Esteller M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet* 2011; 12: 861-874 [PMID: 22094949 DOI: 10.1038/nrg3074]
- 4 Qu Z, Adelson DL. Evolutionary conservation and functional roles of ncRNA. *Front Genet* 2012; 3: 205 [PMID: 23087702 DOI: 10.3389/fgene.2012.00205]
- 5 Giordano S, Columbano A. MicroRNAs: new tools for diagnosis, prognosis, and therapy in hepatocellular carcinoma? *Hepatology* 2013; 57: 840-847 [PMID: 23081718 DOI: 10.1002/hep.26095]
- 6 Jacob F, Monod J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 1961; 3: 318-356 [PMID: 13718526 DOI: 10.1016/S0022-2836(61)80072-7]
- 7 Zhang R, Zhang L, Yu W. Genome-wide expression of non-coding RNA and global chromatin modification. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2012; 44: 40-47 [PMID: 22194012 DOI: 10.1093/abbs/gmr112]
- 8 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. *Cell* 1993; 75: 843-854 [PMID: 8252621 DOI: 10.1016/0092-8674(93)90529-Y]

- 9 Girard M, Jacquemin E, Munnich A, Lyonnet S, Henrion-Caupe A. miR-122, a paradigm for the role of microRNAs in the liver. *J Hepatol* 2008; 48: 648-656 [PMID: 18291553 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.01.019]
- 10 Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Bruggmann SA, Goodnough LH, Helms JA, Farnham PJ, Segal E, Chang HY. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell* 2007; 129: 1311-1323 [PMID: 17604720 DOI: 10.1016/j.cell.2007.05.022]
- 11 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell* 2009; 136: 629-641 [PMID: 19239885 DOI: 10.1016/j.cell.2009.02.006]
- 12 Shukla GC, Singh J, Barik S. MicroRNAs: Processing, Maturation, Target Recognition and Regulatory Functions. *Mol Cell Pharmacol* 2011; 3: 83-92 [PMID: 22468167]
- 13 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]
- 14 Papaioannou G, Mirzamohammadi F, Lisse TS, Nishimori S, Wein MN, Kobayashi T. MicroRNA-140 Provides Robustness to the Regulation of Hypertrophic Chondrocyte Differentiation by the PTHrP-HDAC4 Pathway. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1044-1052 [PMID: 25529628 DOI: 10.1002/jbmr.2438]
- 15 Lin LL, Wang W, Hu Z, Wang LW, Chang J, Qian H. Negative feedback of miR-29 family TET1 involves in hepatocellular cancer. *Med Oncol* 2014; 31: 291 [PMID: 25367851 DOI: 10.1007/s12032-014-0291-2]
- 16 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 155-159 [PMID: 19188922 DOI: 10.1038/nrg2521]
- 17 Takahashi K, Yan I, Haga H, Patel T. Long noncoding RNA in liver diseases. *Hepatology* 2014; 60: 744-753 [PMID: 24493213 DOI: 10.1002/hep.27043]
- 18 Chen LL, Carmichael GG. Decoding the function of nuclear long non-coding RNAs. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22: 357-364 [PMID: 20356723 DOI: 10.1016/j.ceb.2010.03.003]
- 19 Affymetrix ENCODE Transcriptome Project, Cold Spring Harbor Laboratory ENCODE Transcriptome Project. Post-transcriptional processing generates a diversity of 5'-modified long and short RNAs. *Nature* 2009; 457: 1028-1032 [PMID: 19169241 DOI: 10.1038/nature07759]
- 20 Li C, Feng Y, Coukos G, Zhang L. Therapeutic microRNA strategies in human cancer. *AAPS J* 2009; 11: 747-757 [PMID: 19876744 DOI: 10.1208/s12248-009-9145-9]
- 21 Holland B, Wong J, Li M, Rasheed S. Identification of human microRNA-like sequences embedded within the protein-encoding genes of the human immunodeficiency virus. *PLoS One* 2013; 8: e58586 [PMID: 23520522 DOI: 10.1371/journal.pone.0058586]
- 22 Di Leva G, Garofalo M, Croce CM. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 287-314 [PMID: 24079833 DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104715]
- 23 Lujambio A, Lowe SW. The microcosmos of cancer. *Nature* 2012; 482: 347-355 [PMID: 22337054 DOI: 10.1038/nature10888]
- 24 Chu R, Mo G, Duan Z, Huang M, Chang J, Li X, Liu P. miRNAs affect the development of hepatocellular carcinoma via dysregulation of their biogenesis and expression. *Cell Commun Signal* 2014; 12: 45 [PMID: 25012758 DOI: 10.1186/s12964-014-0045-y]
- 25 Park JK, Kogure T, Nuovo GJ, Jiang J, He L, Kim JH, Phelps MA, Papenfuss TL, Croce CM, Patel T, Schmittgen TD. miR-221 silencing blocks hepatocellular carcinoma and promotes survival. *Cancer Res* 2011; 71: 7608-7616 [PMID: 22009537 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1144]
- 26 Zhou L, Yang ZX, Song WJ, Li QJ, Yang F, Wang DS, Zhang N, Dou KF. MicroRNA-21 regulates the migration and invasion of a stem-like population in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2013; 43: 661-669 [PMID: 23708209 DOI: 10.3892/ijo.2013.1965]
- 27 Murakami Y, Yasuda T, Saigo K, Urashima T, Toyoda H, Okanoue T, Shimotohno K. Comprehensive analysis of microRNA expression patterns in hepatocellular carcinoma and non-tumorous tissues. *Oncogene* 2006; 25: 2537-2545 [PMID: 16331254 DOI: 10.1038/sj.onc.1209283]
- 28 Shen G, Jia H, Tai Q, Li Y, Chen D. miR-106b downregulates adenomatous polyposis coli and promotes cell proliferation in human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2013; 34: 211-219 [PMID: 23087084 DOI: 10.1093/carcin/bgs320]
- 29 Tsai WC, Hsu SD, Hsu CS, Lai TC, Chen SJ, Shen R, Huang Y, Chen HC, Lee CH, Tsai TF, Hsu MT, Wu JC, Huang HD, Shiao MS, Hsiao M, Tsou AP. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2012; 122: 2884-2897 [PMID: 22820290 DOI: 10.1172/JCI63455]
- 30 Fornari F, Milazzo M, Chieco P, Negrini M, Calin GA, Grazi GL, Pollutri D, Croce CM, Bolondi L, Gramantieri L. MiR-199a-3p regulates mTOR and c-Met to influence the doxorubicin sensitivity of human hepatocarcinoma cells. *Cancer Res* 2010; 70: 5184-5193 [PMID: 20501828 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0145]
- 31 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]
- 32 Dong YW, Wang R, Cai QQ, Qi B, Wu W, Zhang YH, Wu XZ. Sulfatide epigenetically regulates miR-223 and promotes the migration of human hepatocellular carcinoma cells. *J Hepatol* 2014; 60: 792-801 [PMID: 24333181 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.004]

■名词解释

ncRNA: 是一类不具有编码蛋白质功能的RNA, 人类基因组中有98.5%核酸序列为非蛋白编码序列, 其中超过90%能被转录为RNA, 即统称为ncRNA;
miRNA: 是长约22 nt的小分子ncRNA;
lncRNA: 是长度>200 nt的ncRNA.

同行评价

本文从ncRNA的发现, 分类和作用机制及ncRNA与肝细胞癌, 病毒性肝炎等肝脏疾病的相关性等方面进行了综述, 条理清楚, 论述简明, 提出新的研究热点和发展方向, 具有发表的价值。

- 33 Derrien T, Johnson R, Bussotti G, Tanzer A, Djebali S, Tilgner H, Guernec G, Martin D, Merkel A, Knowles DG, Lagarde J, Veeravalli L, Ruan X, Ruan Y, Lassmann T, Carninci P, Brown JB, Lipovich L, Gonzalez JM, Thomas M, Davis CA, Shiekhata R, Gingeras TR, Hubbard TJ, Notredame C, Harrow J, Guigó R. The GENCODE v7 catalog of human long noncoding RNAs: analysis of their gene structure, evolution, and expression. *Genome Res* 2012; 22: 1775-1789 [PMID: 22955988 DOI: 10.1101/gr.132159.111]
- 34 Takahashi K, Yan IK, Haga H, Patel T. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR. *J Cell Sci* 2014; 127: 1585-1594 [PMID: 24463816 DOI: 10.1242/jcs.141069]
- 35 Du Y, Kong G, You X, Zhang S, Zhang T, Gao Y, Ye L, Zhang X. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18. *J Biol Chem* 2012; 287: 26302-26311 [PMID: 22685290 DOI: 10.1074/jbc.M112.342113]
- 36 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]
- 37 Ding C, Cheng S, Yang Z, Lv Z, Xiao H, Du C, Peng C, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. Long non-coding RNA HOTAIR promotes cell migration and invasion via down-regulation of RNA binding motif protein 38 in hepatocellular carcinoma cells. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 4060-4076 [PMID: 24663081 DOI: 10.3390/ijms15034060]
- 38 Lv J, Yu YQ, Li SQ, Luo L, Wang Q. Aflatoxin B1 promotes cell growth and invasion in hepatocellular carcinoma HepG2 cells through H19 and E2F1. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2565-2570 [PMID: 24761865 DOI: 10.7314/APJCP.2014.15.6.2565]
- 39 He Y, Meng XM, Huang C, Wu BM, Zhang L, Lv XW, Li J. Long noncoding RNAs: Novel insights into hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2014; 344: 20-27 [PMID: 24183851 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.10.021]
- 40 Takahashi K, Yan IK, Haga H, Patel T. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR. *J Cell Sci* 2014; 127: 1585-1594 [PMID: 24463816 DOI: 10.1242/jcs.141069]
- 41 Yuan JH, Yang F, Wang F, Ma JZ, Guo YJ, Tao QF, Liu F, Pan W, Wang TT, Zhou CC, Wang SB, Wang YZ, Yang Y, Yang N, Zhou WP, Yang GS, Sun SH. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma. *Cancer Cell* 2014; 25: 666-681 [PMID: 24768205 DOI: 10.1016/j.ccr.2014.03.010]
- 42 Anwar SL, Krech T, Hasemeier B, Schipper E, Schweitzer N, Vogel A, Kreipe H, Lehmann U. Loss of imprinting and allelic switching at the DLK1-MEG3 locus in human hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2012; 7: e49462 [PMID: 23145177 DOI: 10.1371/journal.pone.0049462]
- 43 Liu WH, Yeh SH, Chen PJ. Role of microRNAs in hepatitis B virus replication and pathogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1809: 678-685 [PMID: 21565290]
- 44 Liu WH, Yeh SH, Lu CC, Yu SL, Chen HY, Lin CY, Chen DS, Chen PJ. MicroRNA-18a prevents estrogen receptor- α expression, promoting proliferation of hepatocellular carcinoma cells. *Gastroenterology* 2009; 136: 683-693 [PMID: 19027010 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.029]
- 45 Huang J, Wang Y, Guo Y, Sun S. Down-regulated microRNA-152 induces aberrant DNA methylation in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma by targeting DNA methyltransferase 1. *Hepatology* 2010; 52: 60-70 [PMID: 20578129 DOI: 10.1002/hep.23660]
- 46 Zhang X, Zhang E, Ma Z, Pei R, Jiang M, Schlaak JF, Roggendorf M, Lu M. Modulation of hepatitis B virus replication and hepatocyte differentiation by MicroRNA-1. *Hepatology* 2011; 53: 1476-1485 [PMID: 21520166 DOI: 10.1002/hep.24195]
- 47 Hou W, Tian Q, Zheng J, Bonkovsky HL. MicroRNA-196 represses Bach1 protein and hepatitis C virus gene expression in human hepatoma cells expressing hepatitis C viral proteins. *Hepatology* 2010; 51: 1494-1504 [PMID: 20127796 DOI: 10.1002/hep.23401]
- 48 Li LM, Hu ZB, Zhou ZX, Chen X, Liu FY, Zhang JF, Shen HB, Zhang CY, Zen K. Serum microRNA profiles serve as novel biomarkers for HBV infection and diagnosis of HBV-positive hepatocarcinoma. *Cancer Res* 2010; 70: 9798-9807 [PMID: 21098710 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1001]
- 49 Wei X, Xiang T, Ren G, Tan C, Liu R, Xu X, Wu Z. miR-101 is down-regulated by the hepatitis B virus x protein and induces aberrant DNA methylation by targeting DNA methyltransferase 3A. *Cell Signal* 2013; 25: 439-446 [PMID: 23124077 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.10.013]
- 50 Wei YF, Cui GY, Ye P, Chen JN, Diao HY. MicroRNAs may solve the mystery of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 4867-4876 [PMID: 23946591 DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4867]
- 51 Hu W, Wang X, Ding X, Li Y, Zhang X, Xie P, Yang J, Wang S. MicroRNA-141 represses HBV replication by targeting PPAR α . *PLoS One* 2012; 7: e34165 [PMID: 22479552 DOI: 10.1371/journal.pone.0034165]
- 52 Diaz G, Melis M, Tice A, Kleiner DE, Mishra L, Zamboni F, Farci P. Identification of microRNAs specifically expressed in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2013; 133: 816-824 [PMID: 23390000 DOI: 10.1002/ijc.28075]
- 53 Banaudha K, Kaliszewski M, Korolnek T, Florea L, Yeung ML, Jeang KT, Kumar A. MicroRNA silencing of tumor suppressor DLC-1 promotes efficient hepatitis C virus replication in primary human hepatocytes. *Hepatology* 2011; 53: 53-61 [PMID: 20967756 DOI: 10.1002/hep.23660]

- 10.1002/hep.24016]
- 54 Shrivastava S, Mukherjee A, Ray RB. Hepatitis C virus infection, microRNA and liver disease progression. *World J Hepatol* 2013; 5: 479-486 [PMID: 24073299 DOI: 10.4254/wjh.v5.i9.479]
 - 55 Murakami Y, Aly HH, Tajima A, Inoue I, Shimotohno K. Regulation of the hepatitis C virus genome replication by miR-199a. *J Hepatol* 2009; 50: 453-460 [PMID: 19144437 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.010]
 - 56 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]
 - 57 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]
 - 58 Kambara H, Niazi F, Kostadinova L, Moonka DK, Siegel CT, Post AB, Carnero E, Barriocanal M, Fortes P, Anthony DD, Valadkhan S. Negative regulation of the interferon response by an interferon-induced long non-coding RNA. *Nucleic Acids Res* 2014; 42: 10668-10680 [PMID: 25122750 DOI: 10.1093/nar/gku713]
 - 59 Szabo G, Satishchandran A. MicroRNAs in alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2015; 35: 36-42 [PMID: 25632933 DOI: 10.1055/s-0034-1397347]
 - 60 Wang B, Majumder S, Nuovo G, Kutay H, Volinia S, Patel T, Schmittgen TD, Croce C, Ghoshal K, Jacob ST. Role of microRNA-155 at early stages of hepatocarcinogenesis induced by choline-deficient and amino acid-defined diet in C57BL/6 mice. *Hepatology* 2009; 50: 1152-1161 [PMID: 19711427 DOI: 10.1002/hep.23100]
 - 61 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]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍





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

