

非编码RNA在肝脏相关疾病中的表达探析

刘艳云¹, 张娟^{2*}, 马莹¹, 张心想¹, 余家明¹, 韩辉²

¹安徽中医药大学研究生院, 安徽 合肥

²安徽中医药大学第一附属医院脑病中心, 安徽 合肥

Email: 2295719074@qq.com, *1477210980@qq.com

收稿日期: 2020年11月2日; 录用日期: 2020年11月23日; 发布日期: 2020年11月30日

摘要

非编码RNA (noncoding RNA, ncRNA)是一类不编码蛋白,但在基因的复制、转录、翻译、表达等多个水平对细胞的生长凋零以及疾病的发生与进展过程中发挥重要作用的RNA。在肝脏疾病的发生进展中,病毒性肝炎、酒精性或非酒精性肝病、自身免疫疾性肝病、胆道疾病等慢性肝脏疾病均可缓慢发展为肝纤维化、肝硬化,甚至是肝细胞癌。而在这整个过程中,多种ncRNA参与调节,其表达水平发生明显改变,并且在疾病的发生发展中处于核心调控地位。所以,进一步加强研究ncRNA与肝脏疾病之间的关系,明确其作用机制,有助于我们日后临床中肝脏疾病的精准诊断、治疗与预后。本文综述了长链非编码RNA (long noncoding RNA, lncRNA)及环状RNA (circular RNA, circRNA)在不同肝脏疾病时的表达情况、作用机制、临床展望等。

关键词

非编码RNA, lncRNA, circRNA, 肝脏疾病

Expression of Noncoding RNA in Liver Related Disease

Yanyun Liu¹, Juan Zhang^{2*}, Ying Ma¹, Xinxiang Zhang¹, Jiaming Yu¹, Hui Han²

¹Graduate School, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei Anhui

²Encephalopathy Center, First Affiliated Hospital, Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei Anhui

Email: 2295719074@qq.com, *1477210980@qq.com

Received: Nov. 2nd, 2020; accepted: Nov. 23rd, 2020; published: Nov. 30th, 2020

*通讯作者。

文章引用: 刘艳云, 张娟, 马莹, 张心想, 余家明, 韩辉. 非编码 RNA 在肝脏相关疾病中的表达探析[J]. 临床医学进展, 2020, 10(11): 2787-2798. DOI: 10.12677/acm.2020.1011424

Abstract

Noncoding RNAs (ncRNAs) are a kind of RNA that do not encode proteins, but play an important role in the process of cell growth and apoptosis, as well as in the process of disease occurrence and progression at multiple levels such as gene replication, transcription, translation and expression. In the development of liver diseases, chronic liver diseases such as viral hepatitis, alcoholic or nonalcoholic liver disease, autoimmune liver disease and biliary tract disease can develop slowly into hepatic fibrosis, cirrhosis and even hepatocellular carcinoma (HCC). However, in this whole process, varieties of ncRNA participate in the regulation, its expression level changes significantly, and it is in the core regulatory position in the occurrence and development of the disease. Therefore, further study on the relationship between ncRNA and liver diseases and its mechanism of action will be helpful for the accurate diagnosis, treatment and prognosis of liver diseases in the future. This paper reviews the expression, mechanism and clinical prospect of long noncoding RNA (lncRNA) and circular RNA (circRNA) in different liver diseases.

Keywords

Noncoding RNAs, Long Noncoding RNA, Circular RNA, Hepatic Disease

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

非编码 RNA (noncoding RNAs, ncRNA) 起初被认为是基因组的废弃物, 对基因的表达并无实质作用, 直到后来随着现代科学技术的进步和人类对医学的艰苦钻研, 才逐渐发现, 人类基因组中的大部分都被转录成了各种 ncRNA [1]。这些 RNA 由基因组转录而来, 然而不编码蛋白, 在 RNA 水平就可行使生物学功能[2]。肝脏作为人体重要的代谢和解毒器官, 承担着分泌和合成各种因素的任务, 然而我国仍是肝病大国, 根据《2019 年全国法定传染病疫情概况》, 病毒性肝炎是我国法定传染病中报告病例数第一、死亡数第三的乙类传染病; 且在我国癌症致死原因中, 肝细胞癌位居第二[3]。可见我国民众的肝脏疾病问题依旧值得重点关注, 非编码 RNA 的发现与深入研究极大的开拓了临床治疗思维, 更为预防肝脏疾病的发生及延缓肝脏疾病的进展提供了极大可能。本文主要从 lncRNA 和 circRNA 这两个方面论述其在不同肝脏损害中的表达及临床意义。

2. 非编码 RNA 的作用机制

2.1. lncRNA 的作用机制

21 世纪初, lncRNA 首次由日本学者 Okazaki [4] 发现, 即一种长度大于 200 nt 的非编码 RNA, 并认为没有重要的生物学功能。而后 Rinn [5] 等人于 2007 年报道了一条功能性长链非编码 RNA (HOTAIR), 可通过修饰染色质, 参与 HOX 基因的转录。这一重要发现表明 lncRNA 不再仅仅是编码 RNA 的垃圾, 反而却有很大程度的可能对整个基因的表达起到十分重要的作用。自此之后, lncRNA 逐渐成为基因学的研究热点。根据目前的研究, lncRNA 的作用机制并不是十分完善, 主要的机制有: 靶向作用于转录因子、RNA 聚合酶等影响基因的转录过程, 调节基因的转录和表达[6]; 结合 PRC1 (polycomb repressive complex

1)、PRC2 (polycomb repressive complex 2)和染色质修饰蛋白, 引导染色质修饰复合物发挥改变表观遗传的特异性效应[7]; 通过与蛋白质和蛋白复合体直接相互作用作为支架、变构激活剂或抑制剂发挥致癌作用[8]; 通过结合 miRNA 作为竞争性内源 RNA (ceRNA)机制发挥海绵吸附作用, 进一步调控下游靶基因[9]。lncRNA 通过以上机制影响基因的转录过程, 调节基因的转录和表达, 甚至发挥改变表观遗传的特异性效应。转移到生物效应层面来看, 总结为信号、诱饵、指导和支架 4 种功能[10], 即标记空间、时间、发育阶段和基因调控表达的信号; 结合蛋白质靶标, 并使其失活的诱饵; 使 RNA 结合蛋白复合物定位到特定目标的指导物; 多种效应器配体的支架。

2.2. circRNA 的作用机制

1976 年, Sanger [11]等首次在植物感染的病毒中观察到了共价闭环状 RNA 分子。但是这些 RNA 仅仅被当作是异常剪接的产物, 并没有引起广泛重视。2012 年, Salzman [12]等通过小儿急性淋巴细胞白血病样品的 RNA 测序数据库, 发现了 circRNA 在人类细胞的普遍表达, 基于此数据库发现人体内大约有 10 万个 circRNA。人们才开始重新认识并深入研究 circRNA。circRNA 由于其环状结构的特异性, 具有更稳定和高度保守的特点, 除此之外还具有组织细胞特异性表达的特点。circRNA 在生物体内的作用机制主要包括以下几点: 作为 miRNA 的海绵体吸附 miRNA, 进而影响下游靶基因; 与 RNA 结合蛋白相互作用并发挥生物功能, 即作为蛋白的海绵; 形成转录或转录后调控因子, 直接参与调控基因的表达; 翻译蛋白质。circRNA 的海绵吸附的作用、结合蛋白的作用以及调控转录等作用毋庸置疑, 但对于 circRNA 可以翻译蛋白质这一功能的提出, 既是一个非常重要的新发现同时又质疑了我们对非编码 RNA 的传统认识。

3. 非编码 RNA 与病毒性肝炎

病毒性肝炎严重威胁人类健康与生活品质, 在我国的各类传染病中发病率最高, 尤其是乙型肝炎。病毒性肝炎是慢性肝脏炎症、肝纤维化、肝硬化, 乃至肝癌的重要因素。非编码 RNA 在病毒性肝炎的复制、抗病毒方面发挥关键作用, 但其作用机制尚需进一步研究。

3.1. lncRNA 与病毒性肝炎

Samaloty [13]等表明, 在尚未予以治疗手段的病毒性肝炎患者中, 血清 lncRNA GAS5 和 lncRNA BISPR 上调, 而 lncRNA HEIH 下调, 其中 GAS5 和 BISPR 与病毒载量以及 ALT 呈正相关($P < 0.001$), 更有意思的是, HEIH 与 AFP 亦呈显著正相关($P < 0.001$)。Hu [14]等人证实了在 HCV 感染后早期 lncR-8 (lnc-ITM2C-1/LOC151484)上调, 并表明 lncR-8 表达与 HCV 复制呈正相关, HCV 诱导 lncR-8 表达, 而 lncR-8 通过刺激其邻近基因 GPR55 的表达间接促进 HCV 复制。Fan [15]等人发现 lnc ATV 基因敲除显著抑制了丙型肝炎、寨卡病毒、新城疫病毒和仙台病毒等多种 RNA 病毒的复制, 其机制为通过限制 RIG-I 介导的先天免疫来促进病毒的复制。上述研究提示 lncRNA 通过影响肝炎病毒的复制进而调控病毒性肝炎的发展, 可作为生物诊断分子或治疗分子。而某些 lncRNA 在病毒性肝炎中的表达尚存在争议, 如 lncRNA-Dreh, Huang [16]等首次发现在 HBx 转基因小鼠中 lncRNA-Dreh 表达显著下调, 并发现其在 HBV 相关的肝癌组织中的表达水平与邻近的非癌肝组织相比经常下调, 其降低与肝癌患者的生存率低显著相关; 但潘延凤[17]等人在小鼠乙型肝炎病毒模型的肝组织中 lncRNA-Dreh 较正常组织表达量升高。

3.2. circRNA 与病毒性肝炎

目前来讲, 关于 circRNA 和病毒性肝炎的研究尚处于匮乏阶段, 其研究结果也乏善可陈, 但无论是

人体自身存在的还是人工外体合成的, circRNA 都因其结构的独特性和稳定性, 有望为病毒性肝炎的诊疗提供新的方向。

4. 非编码 RNA 与肝纤维化

肝纤维化是由炎症、药物等多种因素引起的肝内结缔组织的异常增生, 主要病理表现有肝星状细胞的活化增生和胶原蛋白的沉积, 目前临床上尚缺乏有效治疗肝纤维化的措施, 而非编码 RNA 的发现与研究则为肝纤维化的治疗指明了另一途径。

4.1. lncRNA 与肝纤维化

Zhang [18]等人发现 lncRNA SCARNA10 在小鼠纤维化肝脏中表达显著上调, 并证明 SCARNA10 通过抑制 PRC2 与细胞外基质(extracellularmatrix; ECM)和转化生长因子(TGF β)途径相关基因启动子的结合, 在肝纤维化的发生中起到了一种新的 TGF β 信号阳性调节因子的作用, 促进了肝细胞(hepatic cells; HCs)的凋亡和肝星状细胞(hepatic stellate cell; HSC)的活化, 在体内外均促进了肝纤维化。Kong [19]等人证实 lnc-NEAT1 通过 NEAT1/miR-29b/Atg9a 调控轴参与胰岛素样生长因子结合蛋白相关蛋白 1 (IGFBP1)促进 HSC 的自噬和活化过程。上述两项研究提示 lncRNA SCARNA10 和 lnc-NEAT1 可能是肝纤维化的一种破坏因子, 我们可通过抑制其表达而延缓纤维化的进展。又有研究表明 lnc-HSER 为一种肝细胞特异性表达的 lncRNA, 在人和小鼠的纤维化肝脏以及发生肝纤维化的小鼠的原发性肝细胞中减少, 可通过 5AR1-Hippo-YAP 途径抑制肝细胞凋亡、通过 Notch 信号抑制肝细胞的上皮细胞-间充质转化(EMT)过程[20]。lncRNA-Meg8 在活化的肝星状细胞、损伤的肝细胞以及纤维化的肝脏中过度表达, 并提出 lncRNA-Meg8 可能通过抑制 Notch 途径抑制 HSC 活化和 EMT 过程[21]。lncRNA Gm5091 在酒精性肝纤维化(alcoholic hepatic fibrosis; AHF)小鼠 HSC 中被下调, 可能通过吸附 miR-27b、miR-23b 和 miR-24 减轻小鼠 AHF, 且对细胞迁移、ROS 含量、IL-1 β 分泌、I 型胶原表达及 α -SMA 等 HSC 活化标志物均有负调控作用[22]。这几项重要研究提示 lnc-Hser、Meg8、lncRNA Gm5091 可能是肝纤维化的保护因子和潜在治疗靶点。

H19 在肝纤维化中的表达尚存在争议, Yang [23]等人发现在活化的 HSC 和大鼠肝纤维化组织中, lncRNA H19 表达降低, 并证实 H19 siRNA 处理 HSC 可增加 HSC 中 p-ERK1/2 的表达。而 Song [24]等人的研究却表明在肝纤维化小鼠肝组织中 lncRNA H19 的表达显著上升, 其机制可能是, 肝 lncRNA H19 的激活下调肝锌指蛋白结合同源盒 1 (ZEB1)、上调上皮细胞黏附分子(EpCAM)和 SRY (性别决定区 Y)盒 9 的表达。

4.2. circRNA 与肝纤维化

Chen [25]等发现 CircRNA-RSF1 (circRSF1)在照射 LX2 细胞中表达上调, 并证实 circRSF1 是通过充当 miR-146a-5p 的海绵, 抑制 miR-146a-5p 的表达而增加了 Ras 相关的 C3 肉毒杆菌毒素底物 1 (RAC1)的表达, 从而提高细胞活力, 促进 LX-2 细胞的炎症和纤维化表型。Zhou [26]等人提出 mmu-circ-34116 可能通过 miR-22-3p/BMP7 轴参与 HSC 的激活调控肝纤维化。Zhu [27]等发现 circRNA-0067835 作为 miR-155 的海绵促进 FOXO3a 的表达进而参与肝纤维化过程, 并证实 circRNA-0067835 基因的敲除通过引起 G1 期阻滞和促进细胞凋亡而显著降低 LX-2 细胞的增殖。Chen [28]等人发现抑制 has-circ-0071410 可增加 miR-9-5p 的表达, 从而减弱辐射诱导的 HSC 活化。另, mmu-circ-33594、mmu-circ-35216、mmu-circ-42398 等也参与肝星状细胞的活化[29]。上述研究提示这些 circRNA 通过 circRNA/miRNA/靶基因这一信号轴作为肝纤维化的保护因子亦或是破坏因子, 可成为肝纤维化的潜在治疗生物分子, 为肝纤维化的治疗开拓了新的思维。

5. 非编码 RNA 与肝细胞癌

原发性肝癌大多为肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 我国的肝癌患者多由慢性乙型肝炎发展而来, 经历肝纤维化、肝硬化的过程, 最终发展成为肝癌。在肝癌的治疗方面, 放射性治疗敏感性差, 药物化疗不良反应严重, 手术治疗的复发率高, 且疗效均不是特别可观。但是近些年来人们对非编码 RNA 的认识逐渐显露, 发现非编码 RNA 与肿瘤的发生密切相关, 对于肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移有非常重要的调控功能, 这对肝癌的治疗提供了另一研究方向。非编码 RNA 在 HCC 的进程中一般作为抑癌基因或者致癌基因来调控 HCC, 抑癌基因的低表达和致癌基因的高表达促进了肝癌细胞的增殖、侵入和迁移等; 且常通过调控 Wnt、NOTCH2、PIK3-AKT、MAPK 等多条信号通路影响 HCC 的进展。

5.1. lncRNA 与肝细胞癌

病毒性肝炎是 HCC 的重要发病因素之一, Hu [30]等首次发现 lncRNA WEE2-AS1 在 HCC 中高表达, 促进了肝癌细胞的增殖、迁移、侵袭和细胞周期的进展, 同时抑制了肝癌细胞的凋亡, 且与 HBV 感染、肝血管侵犯、肿瘤分化不良及患者预后不良呈正相关, 提出 HBV/HBx-WEE2-AS1-FERMT3 轴可作为 HBV 相关肝癌的治疗靶点。Zuo [31]等发现在 HBV 阳性 HCC 中 lncRNA AX800134 的表达高于 HBV 阴性 HCC, siRNA 干扰沉默 AX800134 显著抑制 HBx 表达的 HepG2 细胞的生长和侵袭, 并表明高表达的 AX800134 在肝癌中起致癌作用, 其上调与病毒产物 HBx 和慢性炎症有关。说明 lncRNA AX800134 可作为 HBV 相关性肝细胞癌的生物治疗分子。另有研究表明 lncRNA-BC017743 和 lncRNA-BC043430 在乙型/丙型/丁型肝炎相关性肝癌组织中上调; LINC01152 在此三种肝炎相关性肝癌组织中均下调; TMEVPG1 在丙型/丁型肝炎相关性肝癌组织中下调; 而一些 lncRNA 主要在特定的肝炎病毒相关的 HCC 中显著失调, 比如 HBV 相关的 HCC 中的 PCAT-29 下调、HCV 相关的 HCC 中的 aHIF、PAR5 下调以及 HDV 相关的 HCC 中的 Y3 下调[32]。提示 lncRNA 在病毒性肝炎相关性肝细胞癌的发展中起重要调控作用, 可作为潜在治疗靶点。也有些 lncRNA 在 HCC 中的异常表达不受病毒性肝炎的影响, 如 Zhong [33]等发现肝癌组织中的 SEMA3B-AS1 表达下调, 不受 HBV 和 HCV 感染的影响, 并表明 SEMA3B-AS1 的高表达通过下调 miR-178 促进 PTEN 的表达而抑制肝癌细胞的增殖, 且低水平的 SEMA3B-AS1 与低生存率密切相关。lncRNA 在 HCC 中的生物作用调控轴日渐清晰, 如 Fan [34]等人证明在 HBV 阳性的 HCC 组织和细胞中, lncRNA n335586 的表达显著增加, 并证明 n335586 通过竞争性结合 miR-924 促进宿主基因 CKMT1A 的表达, 继而促进肝癌细胞的迁移和侵袭、EMT 及体内转移。即 lncRNA n335586/miR-924/CKMT1A 轴。此外, Unigene56159/miR-140-5p/Slug 轴能有效地抑制靶基因片段的表达, 从而显著促进了肝癌细胞的迁移、侵袭和上皮-间质转化[35]。lnc-HULC 也可通过 miR-107/E2F1/SPHK1 信号通路促进肿瘤血管生成[36]。还有研究表明一种 lncRNA 不仅通过一条调控轴控制 HCC 的进展, 如 MALAT1 作为 miR-125a-3p 的海绵继而调节 FOXM1 [37]或作为 miR-3064-5p 的海绵通过 FOXA1/CD24/Src 途径[38]参与肝癌的进展, GAS5 通过 miR-1323/TP53INP1 轴[39]或 miR-182/ANGPTL1 [40]轴抑制肝癌细胞的侵袭和转移, PVT1 通过 miR-365/AGT3 途径参与肝癌细胞的自噬[41]或通过 miR-150/HIG2 轴[42]参与 HCC (具体见表 2)。

5.2. circRNA 与肝细胞癌

随着对非编码 RNA 研究的逐渐丰富, circRNA 对疾病的调控轴越来越受到关注, 如 circ-PRMT5/miR-188-5p/HK2 轴在肝癌细胞的增殖、迁移和糖酵解中发挥重要作用[43], circ-14723/miR-16-5p/CCND1 和 circ-14723/miR-16-5p/CCNE1 轴在大鼠 LR 细胞 G1/S 期阻滞中起到促进细胞增殖的关键作用[44], circ-0001498/miR-122/MAPK3K2 轴参与 HCV 核心蛋白致癌的过程[45], circ PVT1/miR-3666/SIRT7 轴

[46], circ-104268/miR-214-3p/E2F2 轴[47]、circ-104168/miR-139-5p/HRAS 轴[47]、circ-104769/miR-93-5p/JUN 轴[47]等对肝癌细胞的生长亦起到重要调控作用。这些调控轴在自己的基因节点上控制着肝细胞癌的发生与进展,有望作为 HCC 的潜在生物治疗靶点。更有趣的是,众多 circRNA 的表达量与临床相关因素存在关联,如 circCDYL [48]、circDYNC1H1 [49]、circHIPK3 [50]、circ-103809 [51]、circ-0001445 [52]、circ-0005986 [53]的表达量与 HCC 肿瘤的大小数目、分化的程度、有无转移或分期相关,提示可作为辅助分级、分期以及诊断的生物分子; circMTO1 [54]、circ-100338 [55]、circ-000673 [56]的表达量均与生存期相关,有助于预后评估; circ-000673 [56]、circC3P1 [57]既与肿瘤的大小数目、分期相关,又与患者的生存期相关,便可做辅助诊断分子又可做预后分子(具体见表 1)。此外,单纯某个基因的异常表达无法非常全面和准确的作为疾病的诊断分子,故提出联合检测两种或两种以上 circRNA 协助临床诊断,如吴光辉[58]等人发现在 AFP 阴性肝癌(AFP-NHCC)患者血清中 circRNA PTENP1 水平降低,而 circRNA HIPK3 和 GP73 水平显著高于肝良性病变患者和健康人群($P < 0.05$),并最终提出联合检测 circRNA PTENP1、circRNA HIPK3、GP73 对 AFP-NHCC 具有较高的诊断和发病风险评估价值。

Table 1. Relationship between circRNA and HCC

表 1. circRNA 与 HCC 的关系

| 基因名称 | 表达情况 | 相关疾病 | 机制 | 临床相关性 | 参考文献 |
|--------------|------|------|---|----------------------------------|-----------|
| circCDYL | 上调 | HCC | 调控 NCL-PIK3-AKT 和 NOTCH2 信号通路的活化 | 与 BCLC 分期相关 | [48] |
| circDYNC1H1 | 上调 | HCC | 作为 miR-140-5p 的海绵,从而增强 SUL2B1 的表达 | 与肿瘤体积相关 | [49] |
| circ-0005705 | 上调 | HCC | 海绵吸附 miR-335,进一步调节 MAPK1 的表达 | 与肿瘤大小有关 | [59] [60] |
| circFBLIM1 | 上调 | HCC | 海绵吸附 miR-34b,影响 FBLIM1 的表达,进而促进 HCC 细胞的增殖和侵袭 | 与肿瘤的分级和预后相关 | [61] |
| circ-0067934 | 上调 | HCC | 抑制 miR-1324 活性,继而下调 Wnt/ β -catenin 通路,促进 HCC 生长和转移 | 与 TNM 分期以及预后相关 | [62] |
| circHIPK3 | 上调 | HCC | 作为 miR-124-3p 的海绵,调节 AQP3 的表达,从而促进 HCC 细胞增殖和转移 | 与肿瘤大小、淋巴结转移、TNM 分期、BCLC 分期、肝硬化相关 | [50] |
| circ-0000673 | 上调 | HCC | 充当 miR-767-3p 的海绵,增强下游 SET 的表达 | 与肿瘤的体积、重量以及 HCC 患者生存率相关 | [56] |
| circ-100338 | 上调 | HCC | 作为内源性海绵与 miR-143-3p 结合从而影响肝癌细胞的侵袭 | 与 HBV 相关 HCC 的患者生存率以及转移相关 | [55] |
| ciRS-7 | 上调 | HCC | 充当 miR-7 的海绵,间接调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,并参与 HCC 发生和发展 | 与年龄、MVI 以及 AFP 相关 | [63] |
| circ-103809 | 下调 | HCC | 通过与 miR-620 结合抑制肝癌细胞的增殖和侵袭能力 | 与肿瘤大小、浸润、淋巴转移、远处转移和 TNM 分期相关 | [51] |
| circ-0001649 | 下调 | HCC | 通过多小海绵抑制 HCC 的进展 | 与肿瘤大小以及癌栓的形成相关 | [64] [65] |
| circSETD3 | 下调 | HCC | 作为 miR-421 的海绵,通过 circSETD3/miR-421/MAPK14 途径部分抑制肝癌的生长 | 与肿瘤体积大小、分化程度有关 | [66] |

Continued

| | | | | | |
|---------------------|----|-----|--|---|------|
| circ-0001445 | 下调 | HCC | 作为 miR-17-3p 和 miR-181b-5p 的海绵,影响 TIMP3 的表达进而抑制 HCC 细胞的增殖和转移 | 与肿瘤的大小、数目、分化程度、AFP、MVI、TNM 分期以及 BCLC 分期相关 | [52] |
| circC3P1 | 下调 | HCC | 作为 miR-4641 的海绵,促进 PCK1 的表达,抑制 HCC 细胞的增殖、侵袭和转移 | 与 TNM 分期、肿瘤大小、MVI 以及存活率相关 | [57] |
| circ-0005986 | 下调 | HCC | 作为 miR-129-5p 的海绵,进而使下游靶基因 Notch1 的表达下调,加速肝癌细胞的增殖及发展 | 与肿瘤直径、慢性乙肝病史、MVI 以及 BCLC 分期有关 | [53] |
| circMTO1 | 下调 | HCC | 作为 miR-9 的海绵,进而调控 p21 的表达 | 与患者的生存期相关 | [54] |

6. 总结与展望

在肝脏的损伤进程中,病毒性肝炎→肝纤维化→肝硬化→肝癌,是一个十分重要的疾病链,查阅文献发现,有些 LncRNA 在肝脏损伤的发生与进展中贯穿始终,在病毒性肝炎、肝纤维化、肝细胞癌中均异常表达,其作用机制也不完全相同,可通过不同的调控轴影响不同的肝脏损伤,具体见表 2。这就为延缓肝脏的损伤、预防肝癌的发生提供了可能。而 circRNA 与肝脏相关疾病的研究目前尚处于起步阶段,且研究的重点放在了 HCC 上,对于病毒性肝炎和肝纤维化的研究相对较少。关于 circRNA 在 HCC 中的表达,其表达量常与临床病理参数相关,如肿瘤的大小、数目,肝硬化的程度, MVI (microvascular invasion, 微血管浸润), 血清 AFP (alpha fetoprotein, 甲胎蛋白), TNM 分期, BCLC 分期等,故 circRNA 根据相关性因素可作为诊断分子或预后分子。

Table 2. Relationship between lncRNA and hepatic disease

表 2. lncRNA 与肝脏疾病的关系

| 基因名称 | 表达情况 | 相关疾病 | 机制 | 参考文献 |
|---------------|------|------|--|-----------|
| HULC | 上调 | HCV | 受维甲酸 X 受体 α (RXRA) 介导 | [67] |
| | 上调 | 肝纤维化 | 通过抑制 MAPK 信号通路改善肝纤维化和减少 HCs 凋亡 | [68] |
| | 上调 | HCC | 通过 miR-107/E2F1/SPHK1 信号通路促进肿瘤血管生成 | [36] |
| HOTAIR | 上调 | HCV | 通过 HOTAIR-Sirt1 信号途径引起肝细胞糖、脂代谢紊乱并参与 HCV | [69] |
| | 上调 | 肝纤维化 | 作为 miR-124-3p 的海绵或作为 miR-148b 的海绵并调节 DNMT1/MEG3/p53 通路 | [70] [71] |
| | 上调 | HCC | 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 HCC 发展 | [72] |
| MALAT1 | 上调 | 肝纤维化 | 作为 miR-101b 的海绵,通过调节 Rac1 的表达而影响肝星状细胞的增殖和活化 | [73] |
| | 上调 | HCC | 作为 miR-3064-5p 的海绵通过 FOXA1/CD24/Src 途径或作为 miR-125a-3p 的海绵通过调节 FOXM1 参与肝癌的进展 | [37] [38] |
| GAS5 | 下调 | 肝纤维化 | 作为 miR-23a 的海绵,通过 lncRNA GAS5/miR-23a/PTEN/PI3K/Akt/mTOR/Snail 信号通路在肝纤维化中起调控作用 | [74] |
| | 下调 | HCC | 通过 miR-1323/TP53INP1 轴或 miR-182/ANGPTL1 轴抑制肝癌细胞的侵袭和转移 | [39] [40] |

Continued

| | | | | |
|------|----|------|---|-----------|
| MEG3 | 下调 | 肝纤维化 | 过表达的 MEG3 激活 P53 并介导细胞色素 C 的释放, 引起 caspase3 依赖的肝星状细胞凋亡 | [75] |
| | 下调 | HCC | 以 p53、内质网应激两种方式, 介导肝癌细胞凋亡 | [76] |
| ATB | 上调 | 肝纤维化 | 通过激活 HSC 和竞争性结合 miR-425-5p, 增加 I 型胶原的产生, 促进 HCV 诱导的肝纤维化 | [77] |
| | 上调 | HCC | 通过激活叶酸结合蛋白(YAP)和增加自噬相关蛋白 5 (ATG5) 的表达来调节自噬, 进而参与 HCC | [78] |
| PVT1 | 上调 | 肝纤维化 | 通过 PVT1/miR-152/PTCH1 轴参与肝纤维化的 EMT 过程 | [79] |
| | 上调 | HCC | 通过 miR-365/AGT3 途径参与肝癌细胞的自噬或通过 miR-150/HIG2 轴参与 HCC | [41] [42] |

综上所述, 非编码 RNA 在转录、转录后以及蛋白等多个水平影响并参与几乎所有疾病的生理和病理过程, 在肝脏疾病的发生与进展中处于重要调控地位, 可作为特异性生物标记物、诊断标记物、潜在的治疗靶点以及预后的生物分子。如基于 ncRNA 介导的 RNA 干扰技术在疾病的治疗方面具有良好的前景, 但就目前来讲, 非编码 RNA 功能复杂繁琐, 我们的研究目前尚处于起步阶段, 很多作用机制还不清楚, 并不能充分地应用于临床。LncRNA、miRNA 与 circRNA 三者之间相互作用、相互影响、相互调节, 逐渐明确和完善 ceRNA 调控网(ceRNA-miRNA-mRNA)是基础研究中的核心问题, 亟需解决。并且随着基因组学、生物信息学以及基因芯片技术的发展, 我们对非编码 RNA 的研究将会更加全面和透彻。

基金项目

1) 国家自然科学基金资助项目(编号 No. 81774299); 2) 安徽省自然科学基金项目(编号 No. 170805mh199); 3) 安徽省重点研究与开发计划项目(编号 No. 1804h08020244)。

参考文献

- [1] Zhang, R.K., Zhang, L. and Yu, W.Q. (2012) Genome-Wide Expression of Non-Coding RNA and Global Chromatin Modification. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **44**, 40-47. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmr112>
- [2] Esteller, M. (2011) Non-Coding RNAs in Human Disease. *Nature Reviews Genetics*, **12**, 861-874. <https://doi.org/10.1038/nrg3074>
- [3] Kulik, L. and El-Serag, H.B. (2019) Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **156**, 477-491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>
- [4] Okazaki, Y., Furuno, M., Kasukawa, T., et al. (2002) Analysis of the Mouse Transcriptome Based on Functional Annotation of 60,770 Full-Length cDNAs. *Nature*, **420**, 563-573. <https://doi.org/10.1038/nature01266>
- [5] Rinn, J.R., Kertesz, M., Wang, J.K., et al. (2007) Functional Demarcation of Active and Silent Chromatin Domains in Human *HOX* Loci by Noncoding RNAs. *Cell*, **129**, 1311-1323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.05.022>
- [6] Xu, W.-H., Zhang, J.-B., Dang, Z., et al. (2014) Long Non-Coding RNA URHC Regulates Cell Proliferation and Apoptosis via ZAK through the ERK/MAPK Signaling Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Biological Sciences*, **10**, 664-676. <https://doi.org/10.7150/ijbs.8232>
- [7] Huang, M.-D., Chen, W.-M., Qi, F.-Z., et al. (2015) Long Non-Coding RNA TUG1 Is Up-Regulated in Hepatocellular Carcinoma and Promotes Cell Growth and Apoptosis by Epigenetically Silencing of KLF2. *Molecular Cancer*, **14**, 165-174. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0431-0>
- [8] Yang, X., Xie, X., Xiao, Y.F., et al. (2015) The Emergence of Long Non-Coding RNAs in the Tumorigenesis of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Letters*, **360**, 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.02.035>
- [9] Yuan, J.H., Yang, F., Wang, F., et al. (2014) A Long Noncoding RNA Activated by TGF- β Promotes the Invasion-Metastasis Cascade in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Cell*, **25**, 666-681. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.03.010>
- [10] Wang, K.C. and Chang, H.Y. (2011) Molecular Mechanisms of Long Noncoding RNAs. *Molecular Cell*, **43**, 904-914. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2011.08.018>

- [11] Sanger, H.L., Klotz, G., Riesner, D., *et al.* (1976) Viroids Are Single-Stranded Covalently Closed Circular RNA Molecules Existing as Highly Base-Paired Rod-Like Structures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **73**, 3852-3856. <https://doi.org/10.1073/pnas.73.11.3852>
- [12] Salzman, J., Gawad, C., Wang, P.L., *et al.* (2012) Circular RNAs Are the Predominant Transcript Isoform from Hundreds of Human Genes in Diverse Cell Types. *PLoS ONE*, **7**, e30733. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030733>
- [13] El Samaloty, N.M., Shabayek, M.I., Ghait, R.S., *et al.* (2020) Assessment of lncRNA GAS5, lncRNA HEIH, lncRNA BISPR and Its mRNA BST2 as Serum Innovative Non-Invasive Biomarkers: Recent Insights into Egyptian Patients with Hepatitis C Virus Type 4. *World Journal of Gastroenterology*, **26**, 168-183. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i2.168>
- [14] Hu, P., Wilhelm, J., Gerresheim, G.K., *et al.* (2019) *Lnc-ITM2C-1* and *GPR55* Are Proviral Host Factors for Hepatitis C Virus. *Viruses*, **11**, 549-577. <https://doi.org/10.3390/v11060549>
- [15] Fan, J.J., Cheng, M., Chi, X.J., *et al.* (2019) A Human Long Non-Coding RNA *LncATV* Promotes Virus Replication through Restricting RIG-I-Mediated Innate Immunity. *Frontiers in Immunology*, **10**, 1711-1718. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01711>
- [16] Huang, J.F., Guo, Y.J., Zhao, C.X., *et al.* (2013) 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 (Baltimore, Md.)*, **57**, 1882-1892. <https://doi.org/10.1002/hep.26195>
- [17] Pan, Y.-F., Qin, T., Feng, L. and Yu, Z.-J. (2013) Expression Profile of Altered Long Non-Coding RNAs in Patients with HBV-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Huazhong University of Science and Technology (Medical Sciences)*, **33**, 96-101. <https://doi.org/10.1007/s11596-013-1078-y>
- [18] Zhang, K., Han, Y.W., Hu, Z.M., *et al.* (2019) SCARNA10, a Nuclear-Retained Long Non-Coding RNA, Promotes Liver Fibrosis and Serves as a Potential Biomarker. *Theranostics*, **9**, 3622-3638. <https://doi.org/10.7150/thno.32935>
- [19] Kong, Y.Y., Huang, T.J., *et al.* (2019) The lncRNA NEAT1/miR-29b/Atg9a Axis Regulates IGFBRP1-Induced Autophagy and Activation of Mouse Hepatic Stellate Cells. *Life Sciences*, **237**, Article ID: 116902. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116902>
- [20] Zhang, K., Zhang, M.X., Yao, Q.B., *et al.* (2019) The Hepatocyte-Specifically Expressed lnc-HSER Alleviates Hepatic Fibrosis by Inhibiting Hepatocyte Apoptosis and Epithelial-Mesenchymal Transition. *Theranostics*, **9**, 7566-7582. <https://doi.org/10.7150/thno.36942>
- [21] Chen, T., Lin, H.J., Chen, X., *et al.* (2020) lncRNA Meg8 Suppresses Activation of Hepatic Stellate Cells and Epithelial-Mesenchymal Transition of Hepatocytes via the Notch Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **521**, 921-927. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.015>
- [22] Zhou, B., Yuan, W.W. and Li, X.P. (2018) lncRNA Gm5091 Alleviates Alcoholic Hepatic Fibrosis by Sponging miR-27b/23b/24 in Mice. *Cell Biology International*, **42**, 1330-1339. <https://doi.org/10.1002/cbin.11021>
- [23] Yang, J.J., She, Q., Yang, Y., *et al.* (2018) DNMT1 Controls lncRNA H19/ERK Signal Pathway in Hepatic Stellate Cell Activation and Fibrosis. *Toxicology Letters*, **295**, 325-334. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.07.013>
- [24] Song, Y.F., Liu, C.E., Liu, X., *et al.* (2017) H19 Promotes Cholestatic Liver Fibrosis by Preventing ZEB1-Mediated Inhibition of Epithelial Cell Adhesion Molecule. *Hepatology*, **66**, 1183-1196. <https://doi.org/10.1002/hep.29209>
- [25] Chen, Y.H., Yuan, B.Y., Chen, G.W., *et al.* (2020) Circular RNA RSF1 Promotes Inflammatory and Fibrotic Phenotypes of Irradiated Hepatic Stellate Cell by Modulating miR-146a-5p. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 8270-8282. <https://doi.org/10.1002/jcp.29483>
- [26] Zhou, Y.P., Lv, X.Y., Qu, H., *et al.* (2018) Preliminary Screening and Functional Analysis of Circular RNAs Associated with Hepatic Stellate Cell Activation. *Gene*, **677**, 317-323. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.08.052>
- [27] Zhu, L.L., Ren, T.T., Zhu, Z.X., *et al.* (2018) Thymosin-β4 Mediates Hepatic Stellate Cell Activation by Interfering with CircRNA-0067835/miR-155/FoxO3 Signaling Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **51**, 1389-1398. <https://doi.org/10.1159/000495556>
- [28] Chen, Y.H., Yuan, B.Y., Wu, Z.F., *et al.* (2017) Microarray Profiling of Circular RNAs and the Potential Regulatory Role of hsa_circ_0071410 in the Activated Human Hepatic Stellate Cell Induced by Irradiation. *Gene*, **629**, 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.07.078>
- [29] Zhou, Y.P., Lv, X.Y., Qu, H., *et al.* (2019) Differential Expression of Circular RNAs in Hepatic Tissue in a Model of Liver Fibrosis and Functional Analysis of Their Target Genes. *Hepatology Research*, **49**, 324-334. <https://doi.org/10.1111/hepr.13284>
- [30] Hu, Z.G., Huang, P.B., Yan, Y.C., *et al.* (2018) Hepatitis B Virus X Protein Related lncRNA WEE2-AS1 Promotes Hepatocellular Carcinoma Proliferation and Invasion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **508**, 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.11.091>

- [31] Zuo, K., Kong, L., Xue, D., *et al.* (2018) The Expression and Role of lncRNA AX800134 in Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma. *Virus Genes*, **54**, 475-483. <https://doi.org/10.1007/s11262-018-1564-1>
- [32] Zhang, Q., Matsuura, K., Kleiner, D.E., *et al.* (2016) Analysis of Long Noncoding RNA Expression in Hepatocellular Carcinoma of Different Viral Etiology. *Journal of Translational Medicine*, **14**, 328-338. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1085-4>
- [33] Zhong, Y.C., Li, Y., Song, T., *et al.* (2019) MiR-718 Mediates the Indirect Interaction between lncRNA SEMA3B-AS1 and PTEN to Regulate the Proliferation of Hepatocellular Carcinoma Cells. *Physiological Genomics*, **51**, 500-505. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00019.2019>
- [34] Fan, H.X., Lv, P., Mu, T., *et al.* (2018) lncRNA n335586/miR-924/CKMT1A Axis Contributes to Cell Migration and Invasion in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Cancer Letters*, **429**, 89-99. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.05.010>
- [35] Lv, J., Fan, H.X., Zhao, X.P., *et al.* (2016) Long Non-Coding RNA Unigene56159 Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition by Acting as a ceRNA of miR-140-5p in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Cancer Letters*, **382**, 166-175. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.08.029>
- [36] Lu, Z.P., Xiao, Z.L., Liu, F.B., *et al.* (2016) Long Non-Coding RNA HULC Promotes Tumor Angiogenesis in Liver Cancer by Up-Regulating Sphingosine Kinase 1 (SPHK1). *Oncotarget*, **7**, 241-254. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6280>
- [37] Liu, S.H., Qiu, J., He, G.F., *et al.* (2019) lncRNA MALAT1 Acts as a miR-125a-3p Sponge to Regulate FOXM1 Expression and Promote Hepatocellular Carcinoma Progression. *Journal of Cancer*, **10**, 6649-6659. <https://doi.org/10.7150/jca.29213>
- [38] Zhang, P., Ha, M., Li, L.B., *et al.* (2020) MicroRNA-3064-5p Sponged by MALAT1 Suppresses Angiogenesis in Human Hepatocellular Carcinoma by Targeting the FOXA1/CD24/Src Pathway. *FASEB Journal*, **34**, 66-81. <https://doi.org/10.1096/fj.201901834R>
- [39] Zhang, F.J., Yang, C., Xing, Z.Y., *et al.* (2019) lncRNA GAS5-Mediated miR-1323 Promotes Tumor Progression by Targeting TP53INP1 in Hepatocellular Carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 4013-4023. <https://doi.org/10.2147/OTT.S209439>
- [40] Chen, F., Li, Y.H., Li, M.J., *et al.* (2019) Long Noncoding RNA GAS5 Inhibits Metastasis by Targeting miR-182/ANGPTL1 in Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Cancer Research*, **9**, 108-121.
- [41] Yang, L., Peng, X.Q., Jin, H.Y., *et al.* (2019) Long Non-Coding RNA PVT1 Promotes Autophagy as ceRNA to Target ATG3 by Sponging microRNA-365 in Hepatocellular Carcinoma. *Gene*, **697**, 94-102. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.036>
- [42] Xu, Y., Luo, X., He, W., *et al.* (2018) Long Non-Coding RNA PVT1/miR-150/HIG2 Axis Regulates the Proliferation, Invasion and the Balance of Iron Metabolism of Hepatocellular Carcinoma. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **49**, 1403-1419. <https://doi.org/10.1159/000493445>
- [43] Ding, Z.H., Guo, L., Deng, Z.M. and Li, P. (2020) Circ-PRMT5 Enhances the Proliferation, Migration and Glycolysis of Hepatoma Cells by Targeting miR-188-5p/HK2 Axis. *Annals of Hepatology*, **19**, 269-279. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.01.002>
- [44] Guo, X.Q., Xi, L.L., Li, L.F., *et al.* (2020) circRNA-14723 Promotes Hepatocytes Proliferation in Rat Liver Regeneration by Sponging rno-miR-16-5p. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 8176-8186. <https://doi.org/10.1002/jcp.29473>
- [45] Peng, J.F., *et al.* (2016) The Impact of HCV Core Protein on the Expression of lncRNA and circRNA in Human Huh7 Hepatoma Cell Line and the Preliminary Mechanism Study. 第十一届全国免疫学学术大会摘要汇编, 中国免疫学会, 122-123.
- [46] Li, Y., Shi, H.T., Yuan, J., *et al.* (2020) Downregulation of Circular RNA circPVT1 Restricts Cell Growth of Hepatocellular Carcinoma through Downregulation of Sirtuin 7 via microRNA-3666. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, **47**, 1291-1300. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13273>
- [47] Sun, X.J., Ge, X.F., Xu, Z.Y., *et al.* (2020) Identification of Circular RNA-microRNA-Messenger RNA Regulatory Network in Hepatocellular Carcinoma by Integrated Analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **35**, 157-164. <https://doi.org/10.1111/jgh.14762>
- [48] Wei, Y.P., Chen, X., Liang, C., *et al.* (2020) A Noncoding Regulatory RNAs Network Driven by Circ-CDYL Acts Specifically in the Early Stages Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **71**, 130-147. <https://doi.org/10.1002/hep.30795>
- [49] Wang, Z.Y., Zhu, Z., Wang, H.F., *et al.* (2019) Downregulation of circDYNC1H1 Exhibits Inhibitor Effect on Cell Proliferation and Migration in Hepatocellular Carcinoma through miR-140-5p. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 17775-17785. <https://doi.org/10.1002/jcp.28403>
- [50] Chen, G.W., Shi, Y.T., Liu, M.M., *et al.* (2018) circHIPK3 Regulates Cell Proliferation and Migration by Sponging

- miR-124 and Regulating AQP3 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *Cell Death & Disease*, **9**, 175-187. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0204-3>
- [51] Li, X. and Shen, M. (2019) Circular RNA has-circ-103809 Suppresses Hepatocellular Carcinoma Proliferation and Invasion by Sponging miR-620. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **23**, 555-566.
- [52] Yu, J., Xu, Q.G., Wang, Z.G., *et al.* (2018) Circular RNA cSMARCA5 Inhibits Growth and Metastasis in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Hepatology*, **68**, 1214-1227. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.012>
- [53] Fu, L.Y., Chen, Q.Q., Yao, T., *et al.* (2017) Hsa_circ_0005986 Inhibits Carcinogenesis by Acting as a miR-129-5p Sponge and Is Used as a Novel Biomarker for Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget*, **8**, 43878-43888. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16709>
- [54] Han, D., Li, J.X., Wang, H.M., *et al.* (2017) Circular RNA circMTO1 Acts as the Sponge of microRNA-9 to Suppress Hepatocellular Carcinoma Progression. *Hepatology*, **66**, 1151-1164. <https://doi.org/10.1002/hep.29270>
- [55] Huang, X.Y., Huang, Z.L., Xu, Y.H., *et al.* (2017) Comprehensive Circular RNA Profiling Reveals the Regulatory Role of the circRNA-100338/miR-141-3p Pathway in Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma. *Scientific Reports*, **7**, 5428-5439. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05432-8>
- [56] Jiang, W.D., Wen, D.C., Gong, L.L., *et al.* (2018) Circular RNA has-circ-0000673 Promotes Hepatocellular Carcinoma Malignance by Decreasing miR-767-3p Targeting SET. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **500**, 211-216. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.041>
- [57] Zhong, L.H., Wang, Y.Y., Cheng, Y., *et al.* (2018) Circular RNA circC3P1 Suppresses Hepatocellular Carcinoma Growth and Metastasis through miR-4641/PCK1 Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **499**, 1044-1049. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.221>
- [58] 吴光辉, 李伟. 环状 RNA PTENP1、HIPK3 联合高尔基体蛋白 73 对 AFP 阴性肝癌的诊断价值[J]. *肝脏*, 2019, 24(5): 531-534.
- [59] Yang, X.Y., Song, H., Zi, Z.G., *et al.* (2019) Circ_0005075 Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Suppression of microRNA-335. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 21937-21946. <https://doi.org/10.1002/jcp.28757>
- [60] Shang, X.C., Li, G.Z., Liu, H., *et al.* (2016) Comprehensive Circular RNA Profiling Reveals That hsa_circ_0005075, a New Circular RNA Biomarker, Is Involved in Hepatocellular Carcinoma Development. *Medicine*, **95**, e3811-e3817. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003811>
- [61] Bai, N., Peng, E.M., Qiu, X.S., *et al.* (2018) circFBLIM1 Act as a ceRNA to Promote Hepatocellular Cancer Progression by Sponging miR-346. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, 172-180. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0838-8>
- [62] Zhu, Q., Lu, G.Y., Luo, Z.H., *et al.* (2018) CircRNA circ_0067934 Promotes Tumor Growth and Metastasis in Hepatocellular Carcinoma through Regulation of miR-1324/FZD5/Wnt/ β -Catenin Axis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **497**, 626-632. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.119>
- [63] Yu, L., Gong, X.J., Sun, L., *et al.* (2017) The Circular RNA Cdr1as Act as an Oncogene in Hepatocellular Carcinoma through Targeting miR-7 Expression. *PLoS ONE*, **11**, e0158347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158347>
- [64] Su, Y., Xu, C., Liu, Y.T., *et al.* (2019) Circular RNA hsa_circ_0001649 Inhibits Hepatocellular Carcinoma Progression via Multiple miRNAs Sponge. *Aging*, **11**, 3362-3375. <https://doi.org/10.18632/aging.101988>
- [65] Qin, M.L., Liu, G., Huo, X.S., *et al.* (2016) Hsa_circ_0001649: A Circular RNA and Potential Novel Biomarker for Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Biomarkers*, **16**, 161-169. <https://doi.org/10.3233/CBM-150552>
- [66] Xu, L.L., Feng, X.F., Hao, X.Y., *et al.* (2019) CircSETD3 (Hsa_circ_0000567) Acts as a Sponge for microRNA-421 Inhibiting Hepatocellular Carcinoma Growth. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **38**, 98-112. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1041-2>
- [67] Sharma, G., Tripathi, S.K. and Das, S. (2019) lncRNA HULC Facilitates Efficient Loading of HCV-Core Protein onto Lipid Droplets and Subsequent Virus-Particle Release. *Cellular Microbiology*, **21**, e13086-13095. <https://doi.org/10.1111/cmi.13086>
- [68] Shen, X.T., Guo, H.Y., Xu, J.J. and Wang, J.L. (2019) Inhibition of lncRNA HULC Improves Hepatic Fibrosis and Hepatocyte Apoptosis by Inhibiting the MAPK Signaling Pathway in Rats with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 18169-18179. <https://doi.org/10.1002/jcp.28450>
- [69] Li, Z.Q., Gu, X.Y., Hu, J.X., *et al.* (2016) Hepatitis C Virus Core Protein Impairs Metabolic Disorder of Liver Cell via HOTAIR-Sirt1 Signalling. *Bioscience Reports*, **36**, e00336. <https://doi.org/10.1042/BSR20160088>
- [70] Zhi, S.-C., Chen, S.-Z., Li, Y.-Y., Li, J.-J., *et al.* (2019) Rosiglitazone Inhibits Activation of Hepatic Stellate Cells via Up-Regulating Micro-RNA-124-3p to Alleviate Hepatic Fibrosis. *Digestive Diseases and Sciences*, **64**, 1560-1570. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-5462-8>
- [71] Bian, E.-B., Wang, Y.-Y., Yang, Y., *et al.* (2017) Hotair Facilitates Hepatic Stellate Cells Activation and Fibrogenesis

- in the Liver. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Molecular Basis of Disease*, **1863**, 674-686. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.12.009>
- [72] Gao, J.Z., Li, J., Du, J.L., *et al.* (2016) Long Non-Coding RNA HOTAIR Is a Marker for Hepatocellular Carcinoma Progression and Tumor Recurrence. *Oncology Letters*, **11**, 1791-1798. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4130>
- [73] Peng, X.X., Wan, Y., Liu, W.J., *et al.* (2016) Protective Roles of Intra-Arterial Mild Hypothermia and Arterial Thrombolysis in Acute Cerebral Infarction. *SpringerPlus*, **5**, 1988-1993. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3654-7>
- [74] Dong, Z.H., Li, S., Wang, X.H., *et al.* (2019) lncRNA GAS5 Restrains CCl4-Induced Hepatic Fibrosis by Targeting miR-23a through the PTEN/PI3K/Akt Signaling Pathway. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, **316**, G539-G550. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00249.2018>
- [75] He, Y., Wu, Y.T., Huang, C., *et al.* (2014) Inhibitory Effects of Long Noncoding RNA MEG3 on Hepatic Stellate Cells Activation and Liver Fibrogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA): Molecular Basis of Disease*, **1842**, 2204-2215. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.08.015>
- [76] Chen, R.P., Huang, Z.L., Liu, L.X., *et al.* (2016) Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress and p53 in lncRNA MEG3-Induced Human Hepatoma HepG2 Cell Apoptosis. *Oncology Reports*, **36**, 1649-1657. <https://doi.org/10.3892/or.2016.4919>
- [77] Fu, N., Niu, X.M., Wang, Y., *et al.* (2016) Role of LncRNA-Activated by Transforming Growth Factor Beta in the Progression of Hepatitis C Virus-Related Liver Fibrosis. *Discovery Medicine*, **22**, 29-42.
- [78] Wang, C.Z., Yan, G.X., Dong, D.S., *et al.* (2019) LncRNA-ATB Promotes Autophagy by Activating Yes-Associated Protein and Inducing Autophagy-Related Protein 5 Expression in Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 5310-5322. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i35.5310>
- [79] Zheng, J.J., Yu, F.J., Dong, P.H., *et al.* (2016) Long Non-Coding RNA PVT1 Activates Hepatic Stellate Cells through Competitively Binding microRNA-152. *Oncotarget*, **7**, 62886-62897. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11709>