

## · 综述 ·

## 非编码 RNA 在肝纤维化发展中的作用

任文雅<sup>1</sup> 杨兴娣<sup>2</sup> 陈汉竹<sup>2</sup> 吕菲<sup>2</sup> 赵悦<sup>2</sup> 潘红英<sup>2</sup>

<sup>1</sup>浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053; <sup>2</sup>浙江省人民医院(附属人民医院)(感染病科全科医学中心), 杭州医学院, 杭州 310014

通信作者: 潘红英, Email: hypanzjsrmy@126.com

**【摘要】** 肝纤维化是各种慢性肝脏疾病发展为肝硬化、肝癌的共同初始阶段, 是一种可逆的创伤愈合反应。其中肝星状细胞的活化是肝纤维化的一个关键环节。近年来, 越来越多的研究表明非编码 RNA 通过调节基因表达、信号传导通路和细胞功能等多种方式参与调节肝纤维化的发生和发展, 具有重要作用。本文综述了非编码 RNA(微小 RNA、长链非编码 RNA 和环状 RNA)在肝纤维化中的作用机制及相关研究进展, 旨在为肝纤维化的临床诊疗及预后等各方面提供新思路。

**【关键词】** RNA, 未翻译; 肝纤维化; 肝星状细胞; 肝硬化

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20230825-00025

### The role of non-coding RNA in the development of liver fibrosis

Ren Wenya<sup>1</sup>, Yang Xingdi<sup>2</sup>, Chen Hanzhu<sup>2</sup>, Lyu Fei<sup>2</sup>, Zhao Yue<sup>2</sup>, Pan Hongying<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; <sup>2</sup>Center for General Practice Medicine, Department of Infectious Diseases, Zhejiang Provincial People's Hospital(Affiliated People's Hospital), Hangzhou Medical College, Hangzhou 310014, China

Corresponding author: Pan Hongying, Email: hypanzjsrmy@126.com

**【Abstract】** Liver fibrosis is a common initial stage of various chronic liver diseases leading to cirrhosis and liver cancer, representing a reversible wound healing response. The activation of hepatic stellate cells (HSCs) is a key event in liver fibrosis. In recent years, increasing studies have shown that non-coding RNAs play important roles in regulating the occurrence and development of liver fibrosis through regulating gene expression, signal transduction pathway and cell function. In this article, the mechanism of action and related research progress of non-coding RNAs (miRNA, lncRNA and circRNA) in liver fibrosis are reviewed, aiming to provide new insights for clinical diagnosis, treatment and prognosis of liver fibrosis.

**【Key words】** RNA, untranslated; Liver fibrosis; Hepatic stellate cells; Cirrhosis

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20230825-00025

肝病的发病机制非常复杂, 多种病因(如肝炎病毒感染、胆汁淤积、酗酒、代谢综合征等)引起的慢性肝损伤都可造成肝脏炎症和纤维化, 随着疾病的进展, 最终发展为肝硬化、肝癌。肝纤维化是多种慢性肝脏疾病发展为肝硬化、肝癌的初始阶段, 是一个可逆的过程, 其主要特征是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成及分解不平衡, 导致 ECM 过度沉积、取代了受损的正常组织而形成的纤维性瘢痕<sup>[1]</sup>。目前肝纤维化的机制尚未完全阐明。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化是肝纤维化的一个关键环节<sup>[2]</sup>, 是 ECM 的

主要来源<sup>[3]</sup>。正常情况下, HSCs 位于窦周间隙并处于静息状态, 当受到外来刺激如病毒感染时可被激活, 转分化为肌成纤维细胞, 这个过程称为上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)<sup>[4]</sup>。随后其迁移至损伤部位分泌促纤维化因子, 包括转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)等, 产生以胶原和黏连蛋白等为主的 ECM, 最终导致肝纤维化。肝穿刺活检目前仍是诊断肝

纤维化的金标准,但因其侵袭性导致临床应用受限,特别是在疾病早期阶段。因此,研究者们致力于开发比现有治疗方法更有效、更低毒性、更准确的抗纤维化诊疗手段。近年来,随着基因测序技术逐渐成熟,非编码 RNA(non-coding RNAs, ncRNAs)成为研究热点之一。

ncRNAs 是由基因组转录而来,但不被翻译成蛋白质的功能性 RNA,属于非蛋白质编码基因,占基因组的 90%以上<sup>[5]</sup>。ncRNAs 有许多种类,其中主要包括长链非编码 RNA(lncRNAs)、微小 RNA(microRNAs, miRNAs)和环状 RNA(circRNAs)等。ncRNAs 通过参与基因转录、转录后表观遗传调控以及与 DNA、RNA 或蛋白质相互作用的细胞过程,在肝脏的生理和病理活动中发挥着至关重要的作用。本文就 ncRNAs 在对肝纤维化发生发展的调控和功能方面的最新进展进行综述,这些研究将有助于理解肝脏疾病的发病机制,并提示 ncRNAs 未来可能成为临床诊治肝脏疾病的生物标志物和治疗靶点。

### 一、miRNAs 与肝纤维化

miRNA 是由大约 22 个核苷酸组成的非编码小分子 RNA,可以与 mRNA 结合并降低其翻译水平。目前已被证明 miRNAs 可以通过多种基因调控方式调节肝纤维化的过程,其中主要表现为调节 HSCs 的活化与抑制。当一些 miRNAs 的表达水平发生变化,多个靶基因的表达都会受到影响。miRNAs 的失调与肝脏疾病相关,如肝细胞癌、病毒性肝炎、酒精性和非酒精性脂肪性肝炎和自身免疫性肝炎等。

#### 1. miRNA 通过 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路调节肝纤维化

TGF- $\beta$  是一种重要的调控因子,广泛表达于受损肝细胞、枯否细胞、造血干细胞、窦内皮细胞和血小板中,主要通过调控 EMT 过程发挥促纤维化的作用。TGF- $\beta$ /Smad 是肝纤维化的主要信号转导通路之一,由 TGF- $\beta$  激活其受体并与 Smads 家族蛋白结合后转入细胞核内,共同调控靶基因的转录,影响肝纤维化的过程。其中,Smad3 和 Smad4 能促进肝纤维化,而 Smad2 和 Smad7 能抑制肝纤维化<sup>[6]</sup>。miRNA 可作用于 TGF- $\beta$  信号通路的各个环节从而发挥调控作用。例如 miR-96<sup>[7]</sup>、miR-17-5p<sup>[8]</sup>通过抑制 Smad7 的表达诱导感染小鼠的肝纤维化;而 miR-30 能促进 Smad7 的表达,使活化 HSC 逆转到静止状态,抑制肝纤维化<sup>[9]</sup>。活化的 HSCs 中 miR-21 表达显著增加,上调的 miR-21 可以促进 TGF- $\beta$  信号通路,通过 miR-21/PDCD4/AP-1 反馈环的作用加重肝纤维化<sup>[10]</sup>。肝再生增强因子(augmenter of liver regeneration, ALR)可通过降低 TGF $\beta$ -RII 的表达来抑制 TGF- $\beta$  作用。TGF- $\beta$  可诱导 miRNA-181a 的表达,通过下调 ALR 促肝纤维化,增加  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle cell actin,  $\alpha$ -SMA)、胶原蛋白

1A1(COL1A1)等肝纤维化标志物的表达<sup>[11]</sup>。miR-455-3p 的过表达可以下调热休克因子 1 的表达,通过热休克蛋白-47/TGF- $\beta$ /Smad4 信号通路抑制 HSCs 的激活<sup>[12]</sup>。miR-34a 此前被证明与纤维化进展相关,尤其是慢性丙型肝炎和非酒精性脂肪性肝病的患者<sup>[13]</sup>。近来 Pan 等<sup>[14]</sup>在原发性胆汁性胆管炎患者中也发现了 miR-34a 过表达,其通过上调 TGF- $\beta$ 1 及其受体 T $\beta$ BR1 和 p-Smad2/3 促进肝纤维化。miR-9-5p 则可通过 TGF $\beta$ R1 和 TGF $\beta$ R2 抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的 HSC 活化,进而抑制肝纤维化的过程<sup>[15]</sup>。最近的研究显示,在四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中,miR-488-5p 通过靶向抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路中甲基胞嘧啶双加氧酶 3 的表达抑制 HSCs 活化<sup>[16]</sup>。miR-345-5p 则可通过靶向缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ,进而调控 TGF- $\beta$ /Smad2/Smad3 信号,促进 HSCs 活化<sup>[17]</sup>。

#### 2. miRNA 通过 Wnt 信号通路调节肝纤维化

Wnt 信号通路主要由 Wnt 蛋白、Dishevelled 蛋白、特异受体卷曲蛋白、 $\beta$ -连环蛋白以及 T 细胞因子(T cell factor, TCF)转录因子家族等构成。Wnt 信号通路主要分为 2 类——典型  $\beta$ -连环蛋白不依赖通路和非典型  $\beta$ -连环蛋白不依赖通路。Wnt 蛋白是一种由 HSCs 以自分泌的方式释放到细胞外的糖蛋白。 $\beta$ -连环蛋白能被 Wnt 蛋白激活,转移至细胞核从而激活靶基因的转录。在最近的研究中, Yang 等<sup>[18]</sup>发现 miR-708 在纤维化肝组织和活化的 HSCs 中受到抑制, miR-708 在 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路中可以直接靶向锌指 E-box 结合同源盒 1(Zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1),其过表达和 ZEB1 的沉默会抑制 LX-2 细胞的活化和增殖,从而抑制 HSCs 的激活。Xu 等<sup>[19]</sup>的研究则显示了不同的结果,他们发现 miR-708 可靶向作用于跨膜蛋白 88(transmembrane protein 88, TMEM88)的 3'-UTR 区域,下调 TMEM88 在 TGF- $\beta$ 1 刺激的 LX-2 细胞中的表达水平,影响 TMEM88 对 ECM 的抑制作用,从而促进 HSCs 活化并增强 ECM 积累,加重肝纤维化。

#### 3. miRNA 通过 NF- $\kappa$ B 信号通路调节肝纤维化

NF- $\kappa$ B 是一种核蛋白因子,调节多种生物过程,例如免疫应答和炎症反应等。NF- $\kappa$ B 由 p50 和 p65 两个亚基组成,大多数情况下与 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(inhibitor- $\kappa$  binding protein, I $\kappa$ B)结合而处于静止状态,当被细胞外信号激活后可转至细胞核内发挥作用。据 Zhang 等<sup>[20]</sup>研究结果显示,miR-378 可直接靶向编码 AMP 活化蛋白激酶  $\gamma$  2 (AMP-activated protein kinase  $\gamma$ 2, AMPK $\gamma$ 2)的 Prkag2,而 AMPK 信号通路通过增强 sirtuin1 的去乙酰化酶功能,抑制 NF- $\kappa$ B-TNF $\alpha$  分子轴的活性。故 miR-378 的过表达可降低 sirtuin1 活性,从而正向调节 NF- $\kappa$ B-TNF $\alpha$  轴促进肝脏炎症和纤维化。Tu 等<sup>[21]</sup>在小鼠自身

免疫性肝炎模型中发现,miRNA-143-3p 通过调节 NF- $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径中的转化生长因子  $\beta$  活化激酶 1 (TAK1 或 MAP3K7) 的磷酸化从而减轻肝脏炎症和纤维化。Liao 等<sup>[22]</sup>首次指出,miR-326 可作用于 Toll 样受体 4(TLR4),通过 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号抑制 HSC 激活,在减轻肝纤维化和炎症方面起着关键作用。

#### 4.miRNA 通过其他信号通路调节肝纤维化

除了上述通路以外,miRNA 还通过 Hedgehog、PTEN/P13K/AKT、Caspase、Notch、酪氨酸蛋白激酶/转录激活子 3 (JAK/STAT3)、Gas6/Axl、p53 和 MAPK 等信号传导途径进行调节。在近期研究中,有学者发现 miR-125b-5p 可以下调整合素  $\alpha$ 8(integrin  $\alpha$ 8, ITGA8),导致其激活的 RhoA 信号通路受到抑制,阻止非酒精性脂肪性肝病肝纤维化的进程<sup>[23]</sup>。在氧化应激反应中,MAPK 途径中的细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)可被激活,致使下游 p38 和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)磷酸化,最终导致 HSC 活化增殖及肝纤维化<sup>[24]</sup>。Ariyachet 等<sup>[25]</sup>通过研究证明了 miR-223 能抑制纤维化程序和细胞增殖,同时促进静态 HSCs 的特征,包括脂质再积累和视黄醇储存,其可以负调节平滑肌  $\alpha$ -SMA 的表达,从而降低细胞骨架活性,抑制其对纤维化信号的放大扩增作用,减轻肝纤维化。

## 二、lncRNA 与肝纤维化

lncRNA 广泛存在于真核细胞内,是一种由聚合酶 II 转录的长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA,可以顺式或反式调控基因表达,通过与蛋白质相互作用改变染色质结构和功能,或作为 miRNA 的竞争性内源性 RNA(ceRNAs)进行转录后调控<sup>[26]</sup>。相较于 miRNA,lncRNA 转录比例更高,同样具有巨大的潜在研究价值。

lncRNA 可大致分为 5 类:同义 lncRNA、反义 lncRNA、双向 lncRNA、内含子 lncRNA 及基因间 lncRNA<sup>[27-28]</sup>。目前 lncRNA 作用机制主要包括:(1)信号分子,它在特定情况下响应多种刺激反应,在多种信号通路中参与基因调控;(2)支架作用,它可与多种蛋白质相结合,调控其分子间相互作用及生物信息的传递等;(3)诱饵分子,它可诱导并结合相关调节因子,抑制其与靶基因位点结合从而发挥作用;(4)引导物,它可募集特定蛋白与之相结合,并引导其在靶点上精确定位并发挥调控作用<sup>[29-30]</sup>。

不同 lncRNA 可通过靶向与各种通路相关的物质在不同病因的肝纤维化中发挥关键作用。沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)是一种 NAD<sup>+</sup>依赖性组蛋白脱乙酰酶,可以诱导 TGF- $\beta$  信号通路中的 Smad3 脱乙

酰化并削弱 Smad3 与纤维化基因的启动子(如 I 型胶原基因启动子)结合的能力,从而抑制 TGF- $\beta$  信号传导。肺腺癌相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)可以通过调控 SIRT1 促进 HSCs 活化,在 TGF- $\beta$  信号传导中发挥作用<sup>[31]</sup>。MALAT1 还与 miR-101b<sup>[32]</sup>和 miR-26b<sup>[33]</sup>等多种 miRNA 的表达都相关。最近,研究人员发现 MALAT1 可通过充当 miR-181a 的海绵、激活 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号传导促进肝纤维化<sup>[34]</sup>。血浆胞外囊泡中的 MALAT1 能上调  $\beta$ -连环蛋白的表达,增强 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号传导,从而促进肝纤维化,是肝纤维化的潜在诊断生物标志物<sup>[35]</sup>。近期 Wu 等<sup>[36]</sup>的研究揭示了亚砷酸盐诱导的肝纤维化的新机制和潜在的治疗靶点,在亚砷酸盐诱导的小鼠肝纤维化模型中,lncRNA HOTAIR 可以下调 miR-17-5p,促进视黄酸受体相关孤儿受体  $\gamma$  t (ROR  $\gamma$  t)介导的 Th17 细胞分化,激活 HSCs,加重肝纤维化。Chen 等<sup>[37]</sup>的研究结果显示,不论在体内外,lncRNA Airn 都可以通过 KLF2-eNOS-sGC 途径维持肝窦内皮细胞的分化,间接抑制 HSCs 活化并通过增加肝脏干细胞的 Wnt2a 和 HGF 旁分泌促进肝细胞的增殖。Zhan 等<sup>[38]</sup>通过研究发现心肌梗死相关转录本 (lncRNA MIAT) 通过 miR-3085-5p / YAP / EMT 信号通路在一定程度上促进肝纤维化。lncRNA 亦可以诱导 HSC 自噬,MIAT 沉默可以抑制 HSCs 的增殖和胶原蛋白表达。同时,他们在 HSCs 细胞质中发现了 MIAT 和 miR-3085-5p 的共位,MIAT 被确认为是 miR-3085-5p 的靶标,在肝硬化患者以及活化的 HSCs 中,MIAT 表达与 miR-3085-5p 水平之间存在负相关。例如 lncRNA X 染色体失活特异性转录本 (XIST) 具有 miR-29b 的结合位点,可作为其 ceRNA,促进高迁移率族蛋白 1(HMGB1)表达,而该蛋白可诱导自噬,从而增强乙醇诱导的 HSCs 自噬和活化<sup>[39]</sup>。此外,有研究者发现丹参酸 B (Sal B) 通过调节 miR-6499-3p/lncRNA-ROR(lncRNA 重编程调节因子)介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 HSCs 活化,为肝纤维化的治疗提供了新的靶点<sup>[40]</sup>。

## 三、circRNA 与肝纤维化

circRNA 是以共价闭环环为特征的一类新型非编码 RNA,既无 5'-3'极性,又无多聚腺苷酸尾,由前体 mRNA 外显子的 3'和 5'端反向剪接形成。长期以来 circRNA 都被认为是因剪接错误产生的无功能副产物之一,但越来越多的证据表明,circRNA 可以调控基因表达,参与多种生理及病理信号通路,与包括肝病在内的多种疾病关系密切,具有独特的细胞功能和潜在的生物医学应用价值<sup>[41]</sup>。

一项关于 circRNA 微阵列的研究发现,在肝纤维化组织中 circRNA 表达谱呈现出显著变化,部分差异表达的 circRNA 可能参与与肝氧化应激损伤、巨噬细胞炎症和 HSCs



活化相关的肝纤维化<sup>[42]</sup>。目前 circRNA 已被证明可通过多种机制发挥促进或抑制肝纤维化的作用。类似于 lncRNA, circRNA 也可以作为 miRNAs 的 ceRNAs, 充当 miRNAs 的分子“海绵”, 抑制其调控活动。除此之外, circRNA 也可以作为蛋白质支架, 促进蛋白质的接触或组装, 维持 mRNA 的稳定性、调节转录等<sup>[43]</sup>。在最近的一项研究中, Zhao 等<sup>[44]</sup>发现了 circRNA-007371 通过 miRNA 海绵或 ceRNAs 机制促进肝纤维化及血管生成。circ-PWWP2A 可作为 miR-203 和 miR-223 海绵, 削弱它们对卵泡抑素样-1 (Fstl1) 和 TLR4 的抑制作用, 促进 HSC 活化和增殖<sup>[45]</sup>。circMTO1 是一种源自 MTO1 基因的 circRNA, 可以与 miR-17-5p 相互作用, 促进 Smad7 的表达, 从而抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的 HSCs 活化<sup>[8, 46]</sup>。circMTO1 也可通过 miR-181b-5p 介导的 PTEN 表达抑制 HSC 活化<sup>[47]</sup>。Chen 等<sup>[48]</sup>研究显示, circFBXW4 可以通过 circFBXW4/miR-18b-3p/FBXW7 轴抑制 HSCs 的激活和增殖, 诱导 HSCs 凋亡, 从而减缓小鼠肝纤维化。Ma 等<sup>[49]</sup>研究发现间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSCs) 起源的 circDIDO1 可充当 miR-141-3p 的内源性海绵, 其过表达可以抑制 miR-141-3p, 阻断 PTEN/AKT 通路以抑制 HSC 活化。此外, 接受放疗的肝恶性肿瘤患者往往容易并发放射诱导的肝纤维化 (radiation-induced liver fibrosis, RILF)。最近的研究证明 circRNA 在缓解 RILF 方面同样可能存在潜在价值, 例如 Niu 等<sup>[50]</sup>发现 circTUBD1 可以通过 circTUBD1 / micro-203a-3p / Smad3 正反馈环调节照射诱导的 LX-3 细胞的活化和纤维化反应, 减轻早期 RILF 的发生。总之, circRNA 在肝纤维化的发展中扮演了至关重要的角色。

#### 四、总结与展望

早期的肝纤维化被认为是可逆的, 因此在早期诊断并延缓肝纤维化进展至关重要。HSCs 的活化是肝纤维化的关键环节, 故而诱导 HSCs 失活或凋亡被认为是肝纤维化的潜在治疗靶点。ncRNAs 通过介导诸多信号通路来调控 HSCs 的活化增殖、凋亡、自噬, 它们相互之间的关系错综复杂, 可存在协同或拮抗效应。ncRNAs 高度稳定且易于在循环中检测到, 作为肝纤维化评估及诊治的生物标记物具有巨大潜力。当然, 目前对 ncRNAs 的许多作用机制尚需探索, 仅用其诊断肝纤维化和分期仍缺乏证据。将 ncRNAs 与其他血清学指标或成像技术结合, 或可提高肝纤维化诊断的准确性。进一步研究 ncRNAs 的功能和机制有望为早期诊断、干预甚至逆转肝纤维化提供新的靶点和策略。同时, 如何能筛选更有效的 ncRNAs 用于肝纤维化的诊断和治疗, 并将其应用于临床, 是今后研究的重点。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3):151-166. DOI: 10.1038/s41575-020-00372-7.
- [2] Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 55-64. DOI: 10.1172/JCI88881.
- [3] Genz B, Coleman MA, Irvine KM, et al. Overexpression of miRNA-25-3p inhibits Notch1 signaling and TGF- $\beta$ -induced collagen expression in hepatic stellate cells[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8541. DOI: 10.1038/s41598-019-44865-1.
- [4] Lan T, Li C, Yang G, et al. Sphingosine kinase 1 promotes liver fibrosis by preventing miR-19b-3p-mediated inhibition of CCR2[J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 1070-1086. DOI: 10.1002/hep.29885.
- [5] Rolle K, Piwecka M, Belter A, et al. The sequence and structure determine the function of mature human miRNAs[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151246. DOI: 10.1371/journal.pone.0151246.
- [6] Xu F, Liu C, Zhou D, et al. TGF- $\beta$ /SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis[J]. *J Histochem Cytochem*, 2016, 64(3):157-167. DOI: 10.1369/0022155415627681.
- [7] Luo X, Zhang D, Xie J, et al. MicroRNA-96 promotes schistosomiasis hepatic fibrosis in mice by suppressing Smad7[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 11: 73-82. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.10.002.
- [8] Yu F, Guo Y, Chen B, et al. MicroRNA-17-5p activates hepatic stellate cells through targeting of Smad7[J]. *Lab Invest*, 2015, 95(7): 781-789. DOI: 10.1038/labinvest.2015.58.
- [9] Tu X, Zheng X, Li H, et al. MicroRNA-30 protects against carbon tetrachloride-induced liver fibrosis by attenuating transforming growth factor beta signaling in hepatic stellate cells[J]. *Toxicol Sci*, 2015, 146(1): 157-169. DOI: 10.1093/toxsci/kfv081.
- [10] Zhang Z, Zha Y, Hu W, et al. The autoregulatory feedback loop of microRNA-21/programmed cell death protein 4/activation protein-1 (MiR-21/PDCD4/AP-1) as a driving force for hepatic fibrosis development[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(52): 37082-37093. DOI: 10.1074/jbc.M113.517953.
- [11] Gupta P, Sata TN, Yadav AK, et al. TGF- $\beta$  induces liver fibrosis via miRNA-181a-mediated down regulation of augmenter of liver regeneration in hepatic stellate cells[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0214534. DOI: 10.1371/journal.pone.0214534.
- [12] Wei S, Wang Q, Zhou H, et al. miR-455-3p alleviates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by suppressing HSF1 expression[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 758-769. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.05.001.
- [13] Cermelli S, Ruggieri A, Marrero JA, et al. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23937. DOI: 10.1371/journal.pone.0023937.
- [14] Pan Y, Wang J, He L, et al. MicroRNA-34a promotes EMT and liver fibrosis in primary biliary cholangitis by regulating TGF- $\beta$ 1/

- smad pathway[J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6890423. DOI: 10.1155/2021/6890423.
- [15] Yu F, Chen B, Fan X, et al. Epigenetically-regulated microRNA-9-5p suppresses the activation of hepatic stellate cells via TGFBR1 and TGFBR2[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(6): 2242-2252. DOI: 10.1159/000484303.
- [16] Qiu J, Wu S, Wang P, et al. miR-488-5p mitigates hepatic stellate cell activation and hepatic fibrosis via suppressing TET3 expression[J]. *Hepato Int*, 2023, 17(2): 463-475. DOI: 10.1007/s12072-022-10404-w.
- [17] Wang P, Fang Y, Qiu J, et al. miR-345-5p curbs hepatic stellate cell activation and liver fibrosis progression by suppressing hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression[J]. *Toxicol Lett*, 2022, 370: 42-52. DOI: 10.1016/j.toxlet.2022.09.008.
- [18] Yang J, Tao Q, Zhou Y, et al. MicroRNA-708 represses hepatic stellate cells activation and proliferation by targeting ZEB1 through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 871: 172927. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.172927.
- [19] Xu T, Pan L, Li L, et al. MicroRNA-708 modulates hepatic stellate cells activation and enhances extracellular matrix accumulation via direct targeting TMEM88[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13): 7127-7140. DOI: 10.1111/jcmm.15119.
- [20] Zhang T, Hu J, Wang X, et al. MicroRNA-378 promotes hepatic inflammation and fibrosis via modulation of the NF- $\kappa$ B-TNF $\alpha$  pathway[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 87-96. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.026.
- [21] Tu H, Chen D, Cai C, et al. MicroRNA-143-3p attenuated development of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis through regulation of TAK1 phosphorylation[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2):1256-1267. DOI: 10.1111/jcmm.14750.
- [22] Liao X, Zhan W, Tian T, et al. MicroRNA-326 attenuates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by inhibiting TLR4 signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(8-9): 3794-3803. DOI: 10.1002/jcb.29520.
- [23] Cai Q, Chen F, Xu F, et al. Epigenetic silencing of microRNA-125b-5p promotes liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease via integrin  $\alpha$ 8-mediated activation of RhoA signaling pathway[J]. *Metabolism*, 2020, 104: 154140. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154140.
- [24] Yoon YC, Fang Z, Lee JE, et al. Selonsertib inhibits liver fibrosis via downregulation of ASK1/ MAPK pathway of hepatic stellate cells[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2020, 28(6): 527-536. DOI: 10.4062/biomolther.2020.016.
- [25] Ariyachet C, Chuaypen N, Kaewsapsak P, et al. MicroRNA-223 suppresses human hepatic stellate cell activation partly via regulating the actin cytoskeleton and alleviates fibrosis in organoid models of liver injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16):9380. DOI: 10.3390/ijms23169380.
- [26] Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 96-118. DOI: 10.1038/s41580-020-00315-9.
- [27] Aboudehen K. Regulation of mTOR signaling by long non-coding RNA[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2020, 1863(4): 194449. DOI: 10.1016/j.bbaggm.2019.194449.
- [28] St Laurent G, Wahlestedt C, Kapranov P. The landscape of long noncoding RNA classification[J]. *Trends Genet*, 2015, 31(5): 239-251. DOI: 10.1016/j.tig.2015.03.007.
- [29] Shi X, Sun M, Liu H, et al. Long non-coding RNAs: A new frontier in the study of human diseases[J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(2): 159-166. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.06.013.
- [30] Yoon JH, Abdelmohsen K, Gorospe M. Posttranscriptional gene regulation by long noncoding RNA[J]. *J Mol Biol*, 2013, 425(19): 3723-3730. DOI: 10.1016/j.jmb.2012.11.024.
- [31] Wu Y, Liu X, Zhou Q, et al. Silent information regulator 1 (SIRT1) ameliorates liver fibrosis via promoting activated stellate cell apoptosis and reversion[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 289(2):163-176. DOI: 10.1016/j.taap.2015.09.028.
- [32] Yu F, Lu Z, Cai J, et al. MALAT1 functions as a competing endogenous RNA to mediate Rac1 expression by sequestering miR-101b in liver fibrosis[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(24): 3885-3896. DOI: 10.1080/15384101.2015.1120917.
- [33] Dai X, Chen C, Xue J, et al. Exosomal MALAT1 derived from hepatic cells is involved in the activation of hepatic stellate cells via miRNA-26b in fibrosis induced by arsenite[J]. *Toxicol Lett*, 2019, 316: 73-84. DOI: 10.1016/j.toxlet.2019.09.008.
- [34] Wang Y, Mou Q, Zhu Z, et al. MALAT1 promotes liver fibrosis by sponging miR-181a and activating TLR4-NF- $\kappa$ B signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(6):215. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5048.
- [35] Wang T, Zhang C, Meng X, et al. Long noncoding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 in extracellular vesicles promotes hepatic stellate cell activation, liver fibrosis and  $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 792182. DOI: 10.3389/fphys.2022.792182.
- [36] Wu M, Sun J, Wang L, et al. The lncRNA HOTAIR via miR-17-5p is involved in arsenite-induced hepatic fibrosis through regulation of Th17 cell differentiation[J]. *J Hazard Mater*, 2023, 443(Pt B): 130276. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.130276.
- [37] Chen T, Shi Z, Zhao Y, et al. LncRNA airn maintains LSEC differentiation to alleviate liver fibrosis via the KLF2-eNOS-sGC pathway[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 335. DOI: 10.1186/s12916-022-02523-w.
- [38] Zhan Y, Tao Q, Meng Q, et al. LncRNA-MIAT activates hepatic stellate cells via regulating Hippo pathway and epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 285. DOI: 10.1038/s42003-023-04670-z.
- [39] Xie ZY, Wang FF, Xiao ZH, et al. Long noncoding RNA XIST enhances ethanol-induced hepatic stellate cells autophagy and activation via miR-29b/HMGB1 axis[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(12): 1962-1972. DOI: 10.1002/iub.2140.
- [40] Wang R, Li S, Chen P, et al. Salvianolic acid B suppresses hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway via miR-6499-3p/LncRNA-ROR[J].

- Phytomedicine, 2022, 107: 154435. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154435.
- [41] Chen LL. The expanding regulatory mechanisms and cellular functions of circular RNAs[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 475-490. DOI: 10.1038/s41580-020-0243-y.
- [42] Zhou Y, Lv X, Qu H, et al. Differential expression of circular RNAs in hepatic tissue in a model of liver fibrosis and functional analysis of their target genes[J]. Hepatol Res, 2019, 49(3): 324-334. DOI: 10.1111/hepr.13284.
- [43] Yang Y, Lei W, Jiang S, et al. CircRNAs: Decrypting the novel targets of fibrosis and aging[J]. Ageing Res Rev, 2021, 70: 101390. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101390.
- [44] Zhao C, Qian S, Tai Y, et al. Proangiogenic role of circRNA-007371 in liver fibrosis[J]. Cell Prolif, 2023, 56(6): e13432. DOI: 10.1111/cpr.13432.
- [45] Liu W, Feng R, Li X, et al. TGF- $\beta$ -and lipopolysaccharide-induced upregulation of circular RNA PWWP2A promotes hepatic fibrosis via sponging miR-203 and miR-223[J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(21): 9569-9580. DOI: 10.18632/aging.102405.
- [46] Wang W, Dong R, Guo Y, et al. CircMTO1 inhibits liver fibrosis via regulation of miR-17-5p and Smad7[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(8): 5486-5496. DOI: 10.1111/jcmm.14432.
- [47] Jin H, Li C, Dong P, et al. Circular RNA cMTO1 promotes PTEN expression through sponging mir-181b-5p in liver fibrosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 714. DOI: 10.3389/fcell.2020.00714.
- [48] Chen X, Li HD, Bu FT, et al. Circular RNA circFBXW4 suppresses hepatic fibrosis via targeting the miR-18b-3p/FBXW7 axis[J]. Theranostics, 2020, 10(11): 4851-4870. DOI: 10.7150/thno.42423.
- [49] Ma L, Wei J, Zeng Y, et al. Mesenchymal stem cell-originated exosomal circDIDO1 suppresses hepatic stellate cell activation by miR-141-3p/PTEN/AKT pathway in human liver fibrosis[J]. Drug Deliv, 2022, 29(1): 440-453. DOI: 10.1080/10717544.2022.2030428.
- [50] Niu H, Zhang L, Wang B, et al. CircTUBD1 regulates radiation-induced liver fibrosis response via a circTubd1/micro-203a-3p/sm3 positive feedback loop[J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(4): 680-691. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00511.

(收稿日期:2023-08-25)

---

## 欢迎订阅

# 2024 年《国际流行病学传染病学杂志》