

## miRNA 在肝脏疾病中的研究进展

冯伟涛<sup>1</sup>, 杨鹏达<sup>2</sup>, 张飞凯<sup>2</sup>, 李旭阳<sup>2</sup>, 殷涛<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>内蒙古民族大学赤峰临床医学院普外科 内蒙古赤峰

<sup>2</sup>内蒙古人类遗传病高等学校重点实验室 内蒙古赤峰

**【摘要】** miRNA 属于小分子非编码 RNA 之一, 是与靶 mRNA 的 3'非翻译区紧密结合, 通过诱导靶信、阻断复制过程促进 RNA 降解, 致使 mRNA 翻译受到抑制或降解受到抑制, 进而调节基因表达功能。近年来, 在肝脏疾病中, miRNA 的作用备受关注。而 miRNA 的作用之一是调控蛋白质合成, 临床研究发现, 在肝纤维化、肝硬化等疾病的发生与发展中, miRNA 具有不同的表达, 有助于诊断和治疗肝脏疾病。肝脏疾病属于一大类慢性疾病, 对人们的身心健康和睡眠质量造成严重威胁, 由于外界因素导致肝炎发生, 后续会进一步发展为肝纤维化和肝硬化, 严重者肝癌。未来, 通过对 miRNA 的深入研究, 以期能为肝脏疾病提供新的临床诊断和治疗思路。

**【关键词】** 基因表达; 肝硬化; 肝纤维化

**【基金项目】** 内蒙古自治区自然科学基金项目, 项目编号: 2020MS08017

**【收稿日期】** 2023 年 12 月 17 日

**【出刊日期】** 2024 年 1 月 9 日

**【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20240012

### Research progress of miRNA in liver diseases

Weitao Feng<sup>1</sup>, Pengda Yang<sup>2</sup>, Feikai Zhang<sup>2</sup>, Xuyang Li<sup>2</sup>, Tao Yin<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, Chifeng Clinical Medical College, Inner Mongolia University for Nationalities, Chifeng, Inner Mongolia

<sup>2</sup>Inner Mongolia University of Human Genetic Disease Key Laboratory Chifeng, Inner Mongolia

**【Abstract】** As one of the small non-coding RNAs, miRNAs bind closely to the 3' non-translation region of target mRNA and promote RNA degradation by inducing target signal and blocking the replication process, resulting in inhibition of mRNA translation or degradation, and then regulate gene expression function. In recent years, the role of miRNA in liver diseases has attracted much attention. One of the roles of miRNA is to regulate protein synthesis. Clinical studies have found that miRNA has different expression in the occurrence and development of liver fibrosis, cirrhosis and other diseases, which is helpful for the diagnosis and treatment of liver diseases. Liver disease belongs to a large category of chronic diseases, which poses a serious threat to people's physical and mental health and quality of life. Due to the occurrence of hepatitis caused by external factors, it will further develop into liver fibrosis and cirrhosis, and the most severe is liver cancer. In the future, through the in-depth study of miRNA, we hope to provide new clinical diagnosis and treatment ideas for liver diseases.

**【Keywords】** Gene expression; Liver cirrhosis; Hepatic fibrosis

#### 前言

miRNA 是一类非编码 RNA 分子, 它们通过调节基因表达来影响细胞功能和生理过程<sup>[1]</sup>。近年来, 在肝脏疾病中, miRNA 起到非常重要的作用, 包括肝硬化、肝纤维化和肝炎等<sup>[2-3]</sup>。

miRNA 长度约为 20~25 个核苷酸, 可以有效调节宿主、细胞生长、发育、凋亡、分化、对病毒感染的反应等生物学过程<sup>[4]</sup>。同时, 还调控基因的表达<sup>[5]</sup>。基于此, 本文对 miRNA 在肝脏疾病中的研究进展进行详细介绍。

作者简介: 冯伟涛 (1995-) 男, 山西, 硕士, 住院医师, 研究方向: 普外科肝癌肿瘤方向;  
\*通讯作者: 殷涛 (1984-) 男, 吉林, 副主任医师, 博士, 研究方向: 普外科肝癌肿瘤方向。

## 1 肝硬化、肝纤维化与 miRNA 的关系

肝硬化期间, 由于多种因素致使肝纤维化病变, 发生以上现象的重要原因之一是肝星形细胞的有效激活。在肝星形细胞上通过不同途径、不同方式的共同作用, 致使生物学功能的不断变化, 促进细胞外基质、趋化因子和细胞因子的分泌, 导致细胞外基质降解酶的合成受到进一步抑制<sup>[6]</sup>。在肝星形细胞的表达中, miRNA 的特异性较强, 和肝硬化的发生与发展息息相关。miR-29b 结合肝星形细胞中 I 型胶原蛋白基因的 3'-UTR 和特异性蛋白 1, 以此有效抑制 I 型胶原表达<sup>[7]</sup>。通过研究发现, 肝硬化患者和健康人群比较, 肝脏细胞中 miR-29a 表达水平相对下降, 并且下降幅度和肝硬化严重程度相关, 提示 miR-29 可以作为肝脏纤维化病变的评估指标之一<sup>[8-9]</sup>。

miRNA 在 HBV 感染和相关肝脏疾病的发生和发展过程中发挥着多种作用。miRNA 可以调节 HBV 的复制和转录。比如, miRNA 中的 miR-122、miR-199a 可以靶向 HBV mRNA 并抑制其翻译, 从而减少 HBV 的复制; 而 miR-155 和 miR-223 等 miRNA 则可以靶向 HBV RNA 聚合酶并抑制其活性, 从而抑制 HBV 的转录。另外, miRNA 还可以调节宿主细胞的免疫应答。miR-146a 和 miR-155 等 miRNA 可以抑制宿主细胞中干扰素信号通路的活性, 从而减弱宿主细胞对 HBV 的免疫应答; 而 miR-122 和 miR-27a 等 miRNA 则可以促进宿主细胞中干扰素信号通路的活性, 从而增强宿主细胞对 HBV 的免疫应答。此外, miRNA 还可以调节 ECM 合成和降解、炎症反应等过程, 进而对肝硬化、肝纤维化的发生与发展产生影响。

张燕燕, 江龙龙, 赵春燕<sup>[10]</sup>等人的研究中, 研讨血清 miR-29b 和 miR-371 与中晚期肝细胞癌患者的临床病理特征及预后效果, 通过实时荧光定量 PCR 法, 将 2018.1-2019.2 期间体检的 98 例中晚期 HCC 患者、52 例肝脏良性疾病患者、60 例健康体检者纳入标准, 对比血清 Th1/Th2 型细胞因子水平, 中晚期 HCC 患者与血清 miR-29b、miR-371 水平的病理特征进行分析。结果发现, 影响 HCC 患者预后的独立危险因素包括 miR-371 高表达、miR-29b 低表达、肿瘤最大径 > 5cm。可以进一步证实, 在肝纤维化过程中, miRNA 的作用比较重要, 其可以有效调控 miRNA 的表达, 同时, 也可以逆转肝纤维化。本次研究存在不足之处, 研究样本量相对较小, 可能影响结果的稳定性和可靠性。针对上述不足, 可以做出以下措施: 增加研究对象数量, 提高研究的统计效率, 使结果更具说服力。

## 2 病毒性肝炎与 miRNA 的关系

此病由于多种嗜肝性病毒导致, 特点是发病率高、传染性强<sup>[11]</sup>。病毒性肝炎中危害性最大的为丙型肝炎病毒和乙型肝炎病毒引起的丙肝和乙肝<sup>[12]</sup>。在丙型肝炎病毒感染过程中, miRNA 比较重要, miRNA 可以调控病毒的生命周期, 包括病毒的复制、降解等过程<sup>[13]</sup>。而 miR-122 作为肝脏特异性表达的 miRNA 之一, 已被证实 HCV 感染过程中具有重要作用。miR-122 通过靶向 HCV 核心蛋白、NS5A 和 NS5B 等病毒基因, 抑制病毒的复制和组装。此外, miR-122 还可以调节宿主细胞的免疫应答, 影响病毒感染的严重程度<sup>[14]</sup>。因此, miR-122 被认为是治疗丙型肝炎的潜在靶点。然而, 肝癌是丙型肝炎最严重的并发症之一, 其发生与病毒感染、肝纤维化和肝硬化等多种因素有关。研究发现, miRNA 可以通过调控肿瘤相关基因, 影响肝癌的发生和发展。而乙型肝炎也属于肝脏疾病之一, 主要由乙型肝炎病毒导致发病, 其特征是肝细胞损伤和炎症反应, 长期的 HBV<sup>[15-16]</sup>感染会导致肝硬化和肝癌等严重后果。因此, 研究 miRNA 在 HBV 感染和相关肝脏疾病中的作用具有重要意义。

在病毒侵袭宿主细胞过程中, 其 miRNA 可能会增强病毒 RNA 的复制功能, 同时, 病毒会抵抗宿主细胞的 miRNA, 进而进行自身编码<sup>[17]</sup>。然而, RNA 的类型不同, 对病毒性肝炎的作用也不同, 可能有利于病毒 RNA 的复制功能, 也有可能抑制其复制功能<sup>[18-19]</sup>。比如, miR-511 和 miR-196b 等可能在 S 基因、HBV 的聚合酶上直接作用, 而 miR-205, 有可能作用在 X 基因上, miR-345, 可能复制 HBV, 也可能直接在前 C 基因表达上作用, 进而促进 HBV 的复制<sup>[20]</sup>。另外, 也有可能让 HBV 受到抑制, 不能在肝细胞中完成复制功能, 进而抑制其复制功能; miR-210 可能在 S 基因、S 基因上作用, 从而抑制 HBV 的复制, 在不影响细胞增殖的情况下, 促使乙肝表面抗原的表达减少<sup>[21-22]</sup>。

## 3 miRNA 在肝脏疾病中的研究进展

李雪, 王悦, 张扬<sup>[23]</sup>等人的研究中, 对乙肝患者血浆中 miR-155 和 miR-122 的表达进行动态观察, 结果发现, 乙型病毒性肝炎患者血浆中 miR-155、miR-122 的异常表达和乙型肝炎导致肝损伤密切相关, 为肝损伤的治疗和监测提供新思路。但是, 此次研究没有考虑到患者的年龄、性别、疾病阶段等因素对结果的影响。未来研究中, 分析数据时, 应该充分考虑患者的年龄、性别、疾病阶段等因素对结果的影响。

张小博, 赵华山, 马鹏飞<sup>[24]</sup>的研究中, 壮药白花香

莲解毒颗粒治疗 HBsAg 阳性慢性乙型肝炎的临床效果进行探究, 结果显示, 白花香莲解毒颗粒可以抑制 HBsAg 分泌、HBV-DNA 的复制, 进而改善肝功能, 此疗效和血浆外泌体 miR-122 的表达密切相关。但是本研究的不足之处是研究时间较短, 可能无法充分反映药物的长期疗效和安全性。因此, 未来研究应延长研究时间, 观察患者在更长时间内使用白花香莲解毒颗粒后的病情变化和药物副作用。

赵婧, 徐微微, 李会平<sup>[25]</sup>等人的研究中, 探究血清 miR-122 和 miR-155 在丙型肝炎患者中的表达和临床意义。结果显示, 丙型肝炎患者的血清 miR-122、miR-155 表达水平明显升高, 联合表达对诊断肝癌具有较好的价值。但是该研究只关注血清 miR-122 和 miR-155 的表达水平, 而没有考虑其他可能影响肝癌发生的基因或生物标志物。因此, 未来研究可以结合其他相关因素进行综合分析, 以更全面地评估患者的病情和预后。

#### 4 总结

综上所述, miRNA 在肝脏疾病中起着重要的调控作用, 通过调节与控制细胞的复制和凋亡等过程, 参与肝脏疾病的发生和发展。然而, 目前对于 miRNA 在肝脏疾病中的具体作用机制和临床应用还需要进一步研究。

#### 参考文献

- [1] 田艳茹.miR-133b 与慢性乙型肝炎肝纤维化相关性研究[J].陕西医学杂志,2023,52(4):448-451.
- [2] 杨欢,李三强,程维刚,等.miR-21 对肝星状细胞的增殖和成纤维化的影响[J].胃肠病学和肝病杂志,2022,31(1):75-78.
- [3] 安仲武,薄维波,李欣,等.血清因子表达与乙型肝炎纤维化及病理变化程度的关系[J].当代临床医刊,2023,36(5):15-16.
- [4] 贾学友,藏小晴.血清 miR-122 水平对慢性丙型肝炎患者肝纤维化程度的诊断价值[J].医学临床研究,2021,38(3):403-405, 409.
- [5] Abdalwahab AA ,Alshayeb IA ,Atti AAE .MicroRNA and liver diseases [J]. Menoufia Medical Journal,2020,33(1):116-121.
- [6] 赵佳慧,余雯.乙型肝炎肝硬化患者血清 miR-25-3p 和 IBSP 表达及临床意义[J].现代检验医学杂志,2022,37(4):96-101.
- [7] 杨国威,杜莹莹,程序,等.恩度抑制大鼠肝纤维化与肝癌的机制研究[J].海南医学,2023,34(12):1673-1677.
- [8] 卢东红,姜海行,胡榜利,等.Th22 细胞及 miR-200a 在肝纤维化小鼠模型中的表达[J].微创医学,2021,16(4):449-452, 465.
- [9] 余莹,张颖莹,牛阳阳,等.长链非编码 RNA-GAS5 靶向 miR-29 下调铜转运蛋白 CTR1 抑制肾脏纤维化的机制研究[J].同济大学学报:医学版,2023,44(4):494-501.
- [10] 张燕燕,江龙龙,赵春燕,等.血清 miR-29b、miR-371 表达与中晚期肝细胞癌患者 Th1/Th2 平衡、临床病理特征及预后的关系[J].国际检验医学杂志,2023,44(9):1064-1069.
- [11] 周晓,王晓梅.ATX、RPR、miR-122 与慢性乙型肝炎患者肝纤维化的相关性[J].医学临床研究,2023,40(8):1221-1224.
- [12] 熊秋爽,关昊桐. MiR-340-5p 调控乙型肝炎病毒复制的机制[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2022,36(4):378-384.
- [13] 彭燕,尚雪飞,孙鹏娟,等.miR-134 及 miR-301 在 CHC 的表达及与肝功能、病毒载量的相关性[J].国际病毒学杂志,2021,28(1):37-41.
- [14] 梁俐兰,刘莉莉,覃超梅,等.乙型肝炎病毒对 miR-10b 表达的影响及其生物信息学分析[J]. 重庆医学,2021,50(21): 3726-3731.
- [15] 孙俏洁,李祥平,杨群菲.miR-122a 诱导喉癌细胞多西他赛增敏的信号机制研究[J].浙江临床医学,2023,25(4):491-494.
- [16] 刘斌,汤晓莉.乙型病毒性肝炎患者血小板 miRNA 的表达水平及临床意义[J].临床血液学杂志:输血与检验,2020,33(2):233-236.
- [17] 陈东海,洪玫,张依琳,等.乙肝相关性肝细胞癌中 HBx、miR-122 表达及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2023,15(2):240-243, 248.
- [18] 李莉,马红.miR-122 在乙型肝炎病毒感染小鼠病毒复制与肝功能损伤中的作用[J].国际检验医学杂志,2022,43(23):2874-2879.
- [19] JingyiD, JuW, JiajiaC. Exosomes as therapeutic vehicles in liver diseases.[J].Annals of translational medicine,2021,9(8): 735-735.
- [20] 李想,王妍柏,王银锋,等.血清 ANRIL 和 miR-122 在隐匿性乙型肝炎病毒感染中的表达关系研究[J].肝脏,2022,

- 27(3):305-310.
- [21] Xiaolin W ,Yong H ,Bryan M,etal. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases[J]. Gut, 2020,70(4):784-795.
- [22] 蔡卓玮,胡刚峰,章波.miR-203 在乙型肝炎病毒相关肝细胞癌诊断及预后中的意义[J].广西医科大学学报,2022, 39(11):1773-1780.
- [23] 李雪,王悦,张扬,等.乙型病毒性肝炎患者血浆中 miR-122 及 miR-155 动态表达及意义[J].安徽医科大学学报,2020,55(3):447-450.
- [24] 张小博,赵华山,马鹏飞.血清 miR-143、miR-21 对乙型肝炎病毒相关性肝纤维化的早期诊断价值[J].中国现代医药杂志,2023,25(8):31-36.
- [25] 赵婧,徐微微,李会平,等.血清 miR-155 miR-122 在丙型肝炎患者中的表达及其临床意义[J].安徽医学,2020, 41(12): 1427-1430.

**版权声明:** ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



**OPEN ACCESS**