

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.09.042

LncRNA 与肝疾病的研究现状 *

樊 莉 魏子湘 杨希蕊 靳浩彬 刘 艳[△]

(哈尔滨医科大学药理学教研室 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:经过多年探索,对肝脏疾病的研究已取得重大进展,但其发病机制复杂,目前仍未完全阐明。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是非编码 RNA 中的一种,不具有蛋白编码功能。研究发现,lncRNA 参与调控多种肝脏疾病的生理和病理过程,能在表观遗传、转录和转录后水平发挥重要的调节作用,提示我们 lncRNA 可能成为一个新的治疗突破口。本文针对当前 lncRNA 在肝疾病中的功能及作用机制进行综述。首先介绍了 lncRNA 的功能,再将计算机与生物学相结合概括 lncRNA 的四个研究步骤,包括筛选、鉴定、预测及验证,重点阐述 lncRNA 与肝纤维化、肝硬化、肝癌及肝移植的近期研究成果,并进一步探讨未来 lncRNA 在肝病中的研究方向和应用前景。充分了解肝病的研究现状以及与肝病发生发展有关的 lncRNA 分子和生物学功能,为后续研究肝病的机制和治疗提供理论依据和借鉴。

关键词:长链非编码 RNA;肝疾病;基因调控;生物信息学

中图分类号:R575;Q522;Q593.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)09-1794-04

Research Status of LncRNA and Liver Diseases*

FAN Li, WEI Zi-xiang, YANG Xi-rui, JIN Hao-bin, LIU Yan[△]

(Pharmacology College of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: The research of liver-related diseases has made significant progress in past years, but the pathogenesis of liver diseases is complex and is not fully understood as yet. Long non-coding RNA (lncRNA), non-coding RNA variant, does not have a function of encoding proteins. Prior studies reported that lncRNA played a significantly regulatory role in the epigenetic, transcriptional and post-transcriptional levels of the physiological and pathological processes of multiple liver diseases, suggesting that lncRNA may be a new breakthrough of treatment. This paper reviewed the function and mechanism of long non-coding RNA on liver diseases. Firstly, we introduced the functionalities of lncRNA, and provided four research steps in bioinformatics field including screening, identification, predication and verification. Then we reviewed up-to-date research results on lncRNA in the liver fibrosis, liver cirrhosis, liver cancer and liver transplantation, and further discussed possible research and application prospects of the lncRNA in liver diseases in future. This review was to help the researchers to fully understand the research progress and the biological functions of lncRNA molecule associated with liver diseases, and also provided theoretical basis and reference for the mechanism and treatment of liver diseases in the following study.

Key words: Long non-coding RNA; Liver disease; Gene regulation; Bioinformatics

Chinese Library Classification(CLC): R575; Q522; Q593.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)09-1794-04

前言

肝脏是人体重要的器官,其功能异常可导致诸多疾病的发生并严重危害人们的健康。当肝脏受到多种因素的长期刺激损伤后,若得不到有效的控制,可进一步发展为肝纤维化、肝硬化甚至肝癌,其发病率呈逐年上升趋势。因此,迫切需要更安全、更有效的治疗药物。2002年,日本学者 Okazaki 发现 lncRNA,最初被认为是基因的“转录噪音”,由于没有重要的生物学功能而一直被忽视。然而,近几年 lncRNA 受到研究者的广泛关注,其在肝疾病中的作用也成为研究的热点。随着高通量测序和基因芯片技术研究的不断深入,发现 lncRNA 的功能及信息量十分庞大,许多 lncRNA 不仅仅参与一种疾病的发生,而是

在多种疾病的发展过程中有重要作用。研究发现,lncRNA 可参与调节许多生物学功能,包括基因组印迹、染色体剂量补偿及染色体修饰、核内转运、转录激活和干扰等^[1]。据报道,lncRNA 在癌症^[2]、神经退行性疾病^[3,4]、心血管疾病^[5]、肝疾病等 150 多种疾病中表达发生改变,但只有少部分 lncRNA 的功能已阐明。本文主要对国内外与肝疾病有关的 lncRNA 研究进行综述,并提出未来的研究方向。

1 lncRNA 概述

据估计,在人类转录本中仅 10%~20% 的 RNA 编码蛋白质,剩余的 80%~90% 是非蛋白质编码转录本,即非编码 RNA^[6-8]。lncRNA 是一类长度大于 200 核苷酸的功能性非编码

* 基金项目:国家自然科学基金创新群体项目(81421063)

作者简介:樊莉(1991-),硕士研究生,主要研究方向:肝疾病与长链非编码 RNA 的关系,电话:18845070380,E-mail: 1406978915@qq.com

[△] 通讯作者:刘艳,硕士生导师,教授,主要研究方向:心血管疾病与肝疾病,电话:15145117922,E-mail: liuyan_gyp@163.com

(收稿日期:2017-06-06 接受日期:2017-06-30)

RNA 分子, 根据 lncRNA 在基因组上相对于蛋白编码的位置, 将其分为 Sense、Antisense、Bidirectional、Intronic 和 Intergenic 5 类, 具有低保守性、低表达水平、不编码蛋白和高组织特异性的特点^[6,9,10]。已证实 lncRNA 能在真核细胞中被转录, 并在细胞核结构^[11]、细胞增殖^[12]、炎症反应^[13]以及过氧化应激反应^[14]等多种生物过程中通过顺式系绳、靶向、跨靶向、增强子、诱饵、支架、变构修饰、辅助激活因子或辅助抑制剂调节各种细胞的基因表达^[15]。最新研究发现, lncRNA 在脑组织、肌肉、肝脏、肺、神经内分泌组织及小鼠发育过程中均发挥重要调节作用^[16-18]。显然, lncRNA 是一类具有重要生物学功能的分子, 研究者们不断明确不同疾病过程中发生差异表达的 lncRNA, 发现其作用机制是多种多样的, 不仅能在蛋白编码基因上游启动子区转录从而干扰下游基因的表达, 也能与特定的蛋白质结合, 影响该蛋白质的活性以及在细胞中的定位。因此, 进一步深入研究 lncRNA 对揭示各种疾病的机制、诊断标志物和治疗具有重要意义。

2 lncRNA 的研究策略

采用正确的研究方法是成功的前提, 目前主要利用计算机技术与生物学功能实验相结合, 大致的研究策略包括四部分。

(1) 分析样本中发生差异表达的 lncRNA (筛选): 采用高通量测序和基因芯片技术对对样本进行 lncRNA 初筛, 是目前最常用、最有效的方法。高通量测序是对样本进行大规模测序, 即“边合成边测序”, 具有运行成本低、准确度高、所需样本量少等优点, 但工作量大可能会产生误差^[19]; 基因芯片是近几年发展起来的一项基因表达分析技术, 主要包括数据采集、处理、分析和报告等环节, 已受到研究者的广泛关注, 但存在技术成本昂贵、复杂、灵敏度较低、重复性差、分析范围较狭窄、不能定量检测等不足。(2) 对获得的大量 lncRNA 数据进行分析并验证 (鉴定): 样本初筛后, 可采用免疫印迹实验、原位杂交、RT-PCR 等方法鉴定芯片结果的准确度, 为后续实验提供保障。(3) 利用生物信息技术分析 lncRNA 的潜在功能 (预测): 明确 lncRNA 与疾病的关系后, 需进一步探究 lncRNA 在疾病中的功能及作用机制。在大量的 lncRNA 数据中选择具有实际功能的 lncRNA 是研究的难点, 若逐一进行实验验证, 将会耗费大量的时间和人力。然而, 生物信息学的研究人员已建立了许多分析 lncRNA 与疾病间联系的数据库, 便于预测 lncRNA 参与的生物学信号通路及其功能, 大大推动了 lncRNA 的研究。目前, 可利用最新的 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes、Biocarta 等多个数据库进行基因关联分析和结合位点预测^[20,21]。(4) 功能研究 (验证): 基于生物信息学分析和预测结果, 采用干扰或过表达等技术验证与疾病有显著性联系的 lncRNA, 并在动物和细胞水平探索 lncRNA 的功能和作用机制^[22]。

3 lncRNA 与肝疾病

3.1 lncRNA 与肝纤维化

肝纤维化是许多慢性肝病的共同结局, 特征是细胞外基质过度积累及正常肝结构的畸变, 而 HSCs 活化是肝纤维化发生和发展的关键^[23,24]。因此, 认为抑制 HSCs 活化是治疗肝纤维化的有效策略。研究发现, 多种 lncRNA 在 HSCs 活化过程中发挥

重要调节作用。

有研究发现 GAS5 在细胞增殖和生长过程中有重要功能, 在小鼠、大鼠、人纤维化肝和激活的 HSCs 中表达均显著下调, 过表达 GAS5 可抑制体外 HSCs 激活并使纤维化肝组织中胶原沉积减少, 而 GAS5 是通过作为 miR-222 的竞争性内源 RNA 来增加 p27 蛋白的水平, 从而抑制 HSCs 活化和增殖^[25]。MALAT1 最早发现与癌症转移和预后有关, 在多种癌组织和癌细胞中表达上调, 后来的研究发现其在肝纤维化中表达也显著增加, 沉默 MALAT1 能上调 SIRT1 表达抑制 HSCs 活化^[26]。MALAT1 也能作为竞争性内源 RNA 通过 miR-101b 调节 Rac1 的表达, 从而影响 HSCs 的增殖、细胞周期和活化^[27]。MEG3 表达于多种正常组织中, 特别在脑组织中呈现高表达。然而, 在 CCl₄ 诱导的鼠肝纤维化以及人肝纤维化中 MEG3 表达明显下降, 过表达 MEG3 能激活 P53 并介导细胞色素 C 的释放, 从而引起 caspase3 依赖的 HSCs 凋亡^[28]。表明 MEG3 在 HSCs 活化和肝纤维化发展中起重要作用, 有望成为逆转肝纤维化的新潜在靶点。在 HCV 感染引起的肝纤维化中 lncRNA-ATB 表达增加, miR-200a 表达减少且 β -catenin 表达增加, 而抑制 lncRNA-ATB 可增加内源性 miR-200a 的表达, 同时下调 β -catenin 的表达, 进而减少 HSCs 活化和 I 型胶原产生^[29]。由此可见, 发现更多与肝纤维化有关的 lncRNA 并进一步探索其功能对抑制肝纤维化过程有重要意义, 并且 lncRNA 抑制 HSCs 活化将是逆转肝纤维化的一个新疗法, 具有广阔的应用前景。

3.2 lncRNA 与肝硬化

流行病学研究表明, 乙型肝炎或丙型肝炎病毒感染、酒精或非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝炎、胆道疾病和遗传性代谢缺陷引起的病毒肝炎等慢性肝病最终都会发展成肝硬化, 而肝硬化是导致肝癌引起死亡的主要原因。因此, 逆转肝硬化将能大大降低死亡率。

研究发现, 肝硬化过程中有多种编码基因和非编码基因发生差异表达。例如, HULC 在 HBV 相关的肝硬化中表达上调, 可影响调节性 T 细胞的分化, 并进一步证实 HULC 对调节性 T 细胞功能的影响是通过降低 p18 表达实现的^[30], 表明 HULC 可能是治疗肝硬化的新靶点。此外, 研究人员通过生物信息学技术对肝硬化中 lncRNA-miRNA-mRNA 间的基因调控关系进行分析, 发现有 2224 个 mRNA、70 个 lncRNA 和 46 个 miRNA 在肝硬化中发生异常表达, 它们之间存在复杂的相互调控关系, 而明确这些基因间的调控关系对抑制肝硬化的发生和发展具有重要意义^[31]。

3.3 lncRNA 与肝细胞癌

肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 是全世界第六大癌症, 主要发生于慢性肝硬化、乙型肝炎或丙型肝炎患者, 入侵和转移是造成其高发和死亡的主要原因。文献报道, 多种 lncRNA 参与调控 HCC 的生长、增殖、转移和入侵过程。

3.3.1 与 HCC 组织生长和增殖有关的 lncRNA 迄今为止, 有多种差异表达的 lncRNA 参与调控体内或体外 HCC 的生长。最新研究发现, lncRNA uc.134 在 HCC 中表达下降, 过表达 uc.134 能显著抑制 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭, 并阻断 CUL4A 激活 Hippo 信号通路, 可作为 HCC 的肿瘤抑制因子和预后标志物^[32]。HOTAIR 位于第 12 条染色体上, 在多种基因的转录调

控中起重要作用。通过检测 60 个 HCC 病人的癌组织和相邻正常组织中 HOTAIR 表达并结合临床分析,发现 HOTAIR 在大多数 HCC 组织中发生上调,其上调可能与 HCC 患者的肿瘤分化、转移和早期复发过程密切相关,同时证明过表达 HOTAIR 能通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 HCC 发展^[33]。HULC 是人肝癌中的重要基因,通过多种作用机制参与调控 HCC 的发生和发展过程。研究报道,在乙型肝炎病毒感染的 HCC 中 HULC 表达显著增加,可抑制肿瘤抑制基因 P18 的表达从而促进肝癌细胞增殖^[34];HULC 还可通过 miR-200a-3p/ZEB1 信号通路促进 HCC 的生长和转移^[35]。然而,有研究发现 HULC 在 HCC 中表达上调可能与 CREB 和 miR-372 相互作用有关^[36]。此外,MEG3、HEIH、hPVT1、MVIH、DREH、linc-RoR、PCNA-AS1、URHC 等 lncRNA 均已被证实可影响 HCC 的生长和细胞增殖。

3.3.2 与 HCC 转移和预后有关的 lncRNA 众所周知,HCC 预后差且复发率高,主要是由于肝内和肝外转移率高。因此,抑制入侵和转移在 HCC 疗法中至关重要。越来越多证据表明 lncRNA 在 HCC 入侵和转移中发挥重要作用。例如,Dreh 是位于小鼠 17 号染色体上的 lncRNA,能与 vimentin 结合并抑制其表达,进一步改变正常细胞骨架来抑制肿瘤转移^[37]。在缺氧条件下,lncRNA-LET 表达下调可促进 HCC 的发展,这一过程可能是通过组蛋白乙酰酶 3 和组蛋白乙酰酶 4 的脱乙酰化作用实现的^[38]。MVIH 与 HCC 的微血管入侵有关,在肿瘤组织中表达上调,可通过抑制 PKG1 的分泌诱导血管生成,最终促进肿瘤生长和肝内转移^[39]。MALAT1 与癌症的转移和复发有关,在许多实体瘤中表达上调,抑制 HCC 细胞系中的 MALAT1 能有效降低细胞活力、运动和侵袭力,并增加凋亡细胞的敏感性^[40]。最新研究显示,H19 是一个潜在的预后标志,可通过 AKT/GSK3 β /Cdc25A 下游信号通路参与 HCC 转移和入侵,也可介导 hnRNP/PCAF/RNAPol II 抑制 HCC 迁移。LncRNA-ATB 是由 TGF- β 1 激活的新型 lncRNA,可竞争性地结合 miR-200s 家族调节 ZEB1、ZEB2 的基因表达促进 HCC 的侵袭^[41]。

总之,lncRNA 在 HCC 的起始、进展、转移、治疗和预后中的功能和作用逐渐明确,未来的研究应该旨在明确如何使用发现的 lncRNA 作为指导用于治疗 HCC 患者并减少其复发的可能性。

3.4 lncRNA 与肝移植

肝移植是针对终末期肝病患者的有效疗法,虽已取得重大进展,但移植前的冷损伤及移植后的并发症仍是肝移植必须克服的挑战。最新研究指出,lncRNA 在肝移植手术前后均有异常表达。众所周知,冷藏可以减慢代谢反应并保留肝脏直到植入,但冷藏过程中可能会产生 ROS,发生炎症反应及肝细胞凋亡等,从而诱发原发性功能障碍导致移植失败^[42]。研究者已证实小鼠肝冷损伤后有多种 lncRNA 发生异常表达,其中 TUG1 表达明显下调,而过表达 TUG1 能阻断线粒体凋亡和内质网应激,减少冷诱导的小鼠肝细胞和肝窦内皮细胞凋亡从而改善小鼠肝功能并延长肝移植后的存活率^[43]。提示我们 TUG1 与肝细胞保护有关,可能是预防肝冷损伤的一个潜在靶点。

肝缺血/再灌注损伤是肝移植的主要并发症,其发生是由于肝移植后腺苷三磷酸耗尽、ROS 过度产生、巨噬细胞活化以及炎症因子表达增加等引起。Chen 等人鉴定出鼠肝缺血/再灌

注损伤后 AK139328 表达显著增加,而沉默肝中 AK139328 表达使血浆转氨酶活性降低,半胱氨酸蛋白酶-3 活化减少,同时激活 AKT 信号通路,减少巨噬细胞浸润,抑制 NF- κ B 活性和炎症细胞因子的表达^[44],说明 AK139328 对炎症反应引起的肝缺血/再灌注损伤有缓解作用。然而,更多与肝缺血/再灌注损伤有关的 lncRNA 有待进一步探索。

基于以上的研究,可发现移植前的冷损伤与移植后的并发症有着相似的发病机理,未来的研究可致力于寻找这两种疾病中存在的相同 lncRNA,明确这些 lncRNA 的功能和作用机制不仅能预防移植前的冷损伤,为肝移植手术的成功提供保障,同时还能降低移植后并发症的风险。

4 lncRNA 与肝疾病的发展方向

将完善的数据库系统、精确的生物学信息技术和科学的生物学实验相结合,有利于快速而准确地阐明 lncRNA 在肝疾病中的功能作用,最终找到确切有价值的 lncRNA。目前,lncRNA 与肝疾病的发展方向主要包括三个方面:

(1)继续筛选肝疾病中表达变化的 lncRNA 及其功能和作用机制;肝硬化中发生差异表达的 lncRNA;肝移植前与移植后表达发生变化的 lncRNA 及发生相同变化的 lncRNA。(2)完善 lncRNA 与肝疾病间的基因调控关系,便于筛选在各种肝病中均发挥调控作用的 lncRNA。肝纤维化、肝硬化、肝癌到肝移植手术是一个逐渐递进的发生过程,研究者们已发现每种肝病中有多个变化显著的 lncRNA,它们可以通过不同的途径来影响疾病的发展。若明确这些肝疾病中存在的相同 lncRNA 后,首先抑制肝纤维化中的 lncRNA,再观察其能否阻止肝纤维化向肝硬化及肝癌转变。(3)lncRNA 靶向作用于临床。现有的研究中,改良的腺病毒、腺相关病毒和慢病毒能将遗传物质快速、有效的引入真核细胞中,但具有严重的致癌作用和免疫原性等副作用,在临床实验中的应用受到限制^[45,46]。目前,有两种主要基于寡核苷酸的治疗方法适用于 lncRNA 靶向:反义寡核苷酸和 RNA 干扰。反义寡核苷酸可通过空间阻滞 lncRNA 或通过 RNA 酶 H 诱导其降解用于下调细胞核中的 lncRNA 表达^[47]。RNA 干扰是一种特定的、安全的、低成本的基因沉默方式,这种自然的基因沉默途径可引入用于治疗^[48,49]。

5 小结与展望

自 lncRNA 发现以来,经过十年的研究使人们对 lncRNA 的特点、分类、转录过程及功能模式有一定的了解,但其作用机制十分复杂,若要应用于临床远远不够。本文以现有的文献为依据,综述了 lncRNA 的功能及研究策略,详细阐述了 lncRNA 与肝相关疾病间的最新研究成果,发现现有的研究主要集中在 HCC 和肝纤维化方面,对于其他肝疾病如肝硬化、肝移植等研究相对较少。最后,结合实际研究现状提出研究方向。现有的研究积累了丰富可靠的理论、实验方法和技术,为后续研究提供了有利的基础,以期未来对 lncRNA 的研究策略进一步优化,阐明并理清 lncRNA 参与各种肝疾病过程的机制及功能,利用它们作为治疗药物最终应用于临床。

参考文献(References)

- [1] Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional

- surprises from the RNA world [J]. *Genes Dev*, 2009, 23 (13): 1494-1504
- [2] Prensner JR, Iyer MK, Balbin OA, et al. Transcriptome sequencing across a prostate cancer cohort identifies PCAT-1, an unannotated lincRNA implicated in disease progression[J]. *Nat Biotechnol*, 2011, 29 (8): 742-749
- [3] Barry G, Briggs JA, Vanichkina DP, et al. The long non-coding RNA Gomafu is acutely regulated in response to neuronal activation and involved in schizophrenia-associated alternative splicing [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(4): 486-494
- [4] Carrieri C, Forrest AR, Santoro C, et al. Expression analysis of the long non-coding RNA antisense to Uchl1 (AS Uchl1) during dopaminergic cells' differentiation in vitro and in neurochemical models of Parkinson's disease[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 114
- [5] Uchida S, Dimmeler S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2015, 116(4): 737-750
- [6] Bertone P, Stolc V, Royce TE, et al. Global identification of human transcribed sequences with genome tiling arrays [J]. *Science*, 2004, 306(5705): 2242-2246
- [7] Kapranov P, Cheng J, Dike S, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription [J]. *Science*, 2007, 316(5830): 1484-1488
- [8] Mattick JS, Makunin IV. Non-coding RNA[J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(Spec No 1): R17-29
- [9] Bai Y, Nie S, Jiang G, et al. Regulation of CARD8 expression by ANRIL and association of CARD8 single nucleotide polymorphism rs2043211 (p.C10X) with ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 383-388
- [10] Dharap A, Nakka VP, Vemuganti R. Effect of focal ischemia on long noncoding RNAs[J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2800-2802
- [11] Chen LL, Carmichael GG. Decoding the function of nuclear long non-coding RNAs[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2010, 22(3): 357-364
- [12] Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development[J]. *Nat Rev Genet*, 2014, 15(1): 7-21
- [13] Rossi MN, Antonangeli F. LncRNAs: New Players in Apoptosis Control[J]. *Int J Cell Biol*, 2014, 2014: 473857
- [14] Heward JA, Lindsay MA. Long non-coding RNAs in the regulation of the immune response[J]. *Trends Immunol*, 2014, 35(9): 408-419
- [15] Lee JT. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs [J]. *Science*, 2012, 338(6113): 1435-1439
- [16] Zeng TB, He HJ, Zhang FW, et al. Expression analysis of AK003491, an imprinted noncoding RNA, during mouse development [J]. *Genes Genet Syst*, 2013, 88(2): 127-133
- [17] Gu T, He H, Xing Y, et al. Expression of non-coding RNA AB063319 derived from Rian gene during mouse development [J]. *J Mol Histol*, 2011, 42(2): 105-112
- [18] Han Z, Liu Q, Huang Z, et al. Expression and imprinting analysis of AK044800, a transcript from the Dlk1-Dio3 imprinted gene cluster during mouse embryogenesis[J]. *Mol Cells*, 2013, 35(4): 285-290
- [19] Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(1): 57-63
- [20] Jiang Q, Wang Y, Hao Y, et al. miR2Disease: a manually curated database for microRNA deregulation in human disease [J]. *Nucleic Acids Res*, 2009, 37(Database issue): D98-104
- [21] Herriges MJ, Swarr DT, Morley MP, et al. Long noncoding RNAs are spatially correlated with transcription factors and regulate lung development[J]. *Genes Dev*, 2014, 28(12): 1363-1379
- [22] Xu D, Yang F, Yuan JH, et al. Long noncoding RNAs associated with liver regeneration 1 accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration by activating Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Hepatology*, 2013, 58(2): 739-751
- [23] Moreira RK. Hepatic stellate cells and liver fibrosis [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2007, 131(11): 1728-1734
- [24] Seki E, Schwabe RF. Hepatic inflammation and fibrosis: functional links and key pathways[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 1066-1079
- [25] Yu F, Zheng J, Mao Y, et al. Long Non-coding RNA Growth Arrest-specific Transcript 5 (GAS5) Inhibits Liver Fibrogenesis through a Mechanism of Competing Endogenous RNA[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(47): 28286-28298
- [26] 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
- [27] 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
- [28] He Y, Wu YT, Huang C, et al. Inhibitory effects of long noncoding RNA MEG3 on hepatic stellate cells activation and liver fibrogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(11): 2204-2215
- [29] Fu N, Zhao SX, Kong LB, et al. LncRNA-ATB/microRNA-200a/beta-catenin regulatory axis involved in the progression of HCV-related hepatic fibrosis[J]. *Gene*, 2017, 618: 1-7
- [30] Zhao J, Fan Y, Wang K, et al. LncRNA HULC affects the differentiation of Treg in HBV-related liver cirrhosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(2): 901-905
- [31] Gao B, Zhang X, Huang Y, et al. Coding and non-coding gene regulatory networks underlie the immune response in liver cirrhosis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174142
- [32] Ni W, Zhang Y, Zhan Z, et al. A novel lncRNA uc.134 represses hepatocellular carcinoma progression by inhibiting CUL4A-mediated ubiquitination of LATS1[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 91
- [33] Gao JZ, Li J, Du JL, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is a marker for hepatocellular carcinoma progression and tumor recurrence [J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(3): 1791-1798
- [34] Du Y, Kong G, You X, et al. Elevation of highly up-regulated in liver cancer (HULC) by hepatitis B virus X protein promotes hepatoma cell proliferation via down-regulating p18[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(31): 26302-26311
- [35] Li SP, Xu HX, Yu Y, et al. LncRNA HULC enhances epithelial-mesenchymal transition to promote tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma via the miR-200a-3p/ZEB1 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 42431-42446
- [36] Wang J, Liu X, Wu H, et al. CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(16): 5366-5383
- [37] Huang JF, Guo YJ, Zhao CX, et al. 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 [J]. *Hepatology*, 2013, 57(5): 1882-1892

- neously hypertensive rats[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 4308
- [14] Wang K, Zhang D, Wu J, et al. A comparative study of Danhong injection and Salvia miltiorrhiza injection in the treatment of cerebral infarction: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2017, 96(22): e7079
- [15] Wan H, Li H, Wang C, et al. An Injection-Locked Single-Longitudinal-Mode Fiber Ring Laser With Cylindrical Vector Beam Emission [J]. *IEEE Photonics Journal*, 2017, 9(1): 1-8
- [16] Naess H, Kurtz M, Thomassen L, et al. Serial NIHSS scores in patients with acute cerebral infarction [J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2016, 133(6): 415
- [17] Hori Y S, Koda S, Sato Y, et al. Eosinopenia as a Prediction Factor of the Short-term Risk of Mortality and Infection after Acute Cerebral Infarction[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2016, 25(6): 1307-1312
- [18] Sun Y, He W, Geng L. Neuroprotective mechanism of HIF-1 α overexpression in the early stage of acute cerebral infarction in rats[J]. *Experimental & Therapeutic Medicine*, 2016, 12(1): 391
- [19] Tsukasa S, Keisuke H, Hajime N, et al. Clinical Characteristics and Lesions Responsible for Swallowing Hesitation After Acute Cerebral Infarction[J]. *Dysphagia*, 2016, 31(4): 567-573
- [20] Kyung L Y, Hwa K J, Kyung-Yul L. Renal Subcapsular Hematoma after Intravenous Thrombolysis in a Patient with Acute Cerebral Infarction[J]. *Neurointervention*, 2016, 11(2): 127-130
- [21] He X, Li D R, Cui C, et al. Clinical significance of serum MCP-1 and VE-cadherin levels in patients with acute cerebral infarction[J]. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 2017, 21(4): 804
- [22] Lee M H, Kim S U, Lee D H, et al. Evaluation and Treatment of the Acute Cerebral Infarction with Convexal Subarachnoid Hemorrhage [J]. *Journal of Cerebrovascular & Endovascular Neurosurgery*, 2016, 18(3): 271-275
- [23] Kim, Chong M, Park, et al. Spontaneous Spinal Epidural Hematoma With Hemiparesis Masquerading as Acute Cerebral Infarction: A Case Report[J]. *Neurosurgery Quarterly*, 2016, 26(3): 1
- [24] Xu X, Li C, Wan T, et al. Risk factors for hemorrhagic transformation following intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction: a retrospective single center study [J]. *World Neurosurgery*, 2017, 101(3): 155
- [25] Zhang X, Ji W, Li L, et al. The Predictive Value of Motor-Evoked Potentials and the Silent Period on Patient Outcome after Acute Cerebral Infarction [J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2016, 25(7): 1713-1720
- [26] Dong X L, Xu S J, Zhang L, et al. Serum Resistin Levels May Contribute to an Increased Risk of Acute Cerebral Infarction [J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 54(3): 1-8
- [27] Peng X, Wan Y, Liu W, et al. Protective roles of intra-arterial mild hypothermia and arterial thrombolysis in acute cerebral infarction[J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1988
- [28] Zhang W, Huang Y, Li Y, et al. Efficacy and Safety of Vinpocetine as Part of Treatment for Acute Cerebral Infarction: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) Trial [J]. *Clinical Drug Investigation*, 2016, 36(9): 1-8
- [29] Bong J B, Kang H G, Choo I S. Acute cerebral infarction after pyrethroid ingestion[J]. *Geriatrics & Gerontology International*, 2017, 17(3): 510-511
- (上接第 1797 页)
- [38] Yang F, Huo XS, Yuan SX, et al. Repression of the long noncoding RNA-LET by histone deacetylase 3 contributes to hypoxia-mediated metastasis[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(6): 1083-1096
- [39] Yuan SX, Yang F, Yang Y, et al. Long noncoding RNA associated with microvascular invasion in hepatocellular carcinoma promotes angiogenesis and serves as a predictor for hepatocellular carcinoma patients' poor recurrence-free survival after hepatectomy[J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2231-2241
- [40] Lai MC, Yang Z, Zhou L, et al. Long non-coding RNA MALAT-1 overexpression predicts tumor recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 1810-1816
- [41] Yuan JH, Yang F, Wang F, et al. A long noncoding RNA activated by TGF- β promotes the invasion-metastasis cascade in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(5): 666-681
- [42] Maathuis MH, Manekeller S, van der Plaats A, et al. Improved kidney graft function after preservation using a novel hypothermic machine perfusion device [J]. *Ann Surg*, 2007, 246(6): 982-988; discussion 989-991
- [43] Su S, Liu J, He K, et al. Overexpression of the long noncoding RNA TUG1 protects against cold-induced injury of mouse livers by inhibiting apoptosis and inflammation[J]. *FEBS J*, 2016, 283(7): 1261-1274
- [44] Chen Z, Jia S, Li D, et al. Silencing of long noncoding RNA AK139328 attenuates ischemia/reperfusion injury in mouse livers[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80817
- [45] Bouard D, Alazard-Dany D, Cosset FL. Viral vectors: from virology to transgene expression[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(2): 153-165
- [46] Ginn SL, Alexander IE, Edelstein ML, et al. Gene therapy clinical trials worldwide to 2012 - an update[J]. *J Gene Med*, 2013, 15(2): 65-77
- [47] Bennett CF, Swayze EE. RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2010, 50, 259-293
- [48] Hannon GJ. RNA interference[J]. *Nature*, 2002, 418(6894): 244-251
- [49] Braasch DA, Jensen S, Liu Y, et al. RNA interference in mammalian cells by chemically-modified RNA [J]. *Biochemistry*, 2003, 42(26): 7967-7975