

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.22.050

microRNAs 在肝病中的研究进展

高胜楠 宁宝森 邹春燕 杜雯文 郭春林[△]

(包头医学院 内蒙古 包头 014040)

摘要: 非编码小分子 RNA(miRNA)调节肝脏生物学功能,大量实验表明,小分子 RNA(miRNA)对肝脏病理学中有作用。本文概述了 miRNA 在肝炎、肝硬化肝病领域的进展。microRNA-122 是肝细胞中最丰富的微小 RNA,在丙型肝炎病毒复制中起着非常明确的作用。实验数据显示,miRNA-122 亦可作为一种可行性的靶向治疗。microRNA-122 在其他肝脏疾病中亦有作用。大量研究证明,与肝炎有关的其他类型 miRNA 的重要调节潜力与酒精性肝炎、代谢综合征和自身免疫过程有关。此外,在动物模型和人类研究中,miRNA 系列与肝脏纤维化进程有关联。miRNA 在肝脏中的功能与细胞分布重要性以及 miRNA 潜在地作为细胞与器官联系纽带,循环 miRNA 作为肝损伤、肝癌疾病早期和进展的生物学标志,这些是值得讨论的。重要的是:miRNA 在肝脏中的调节作用,代表着未来肝病治疗医疗技术中的一种新方法。

关键词: miRNA; 肝病; 分子机制

中图分类号: R575 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)22-4386-04

Progress on the MicroRNAs in Liver Disease

GAO Sheng-nan, NING Bao-sen, ZOU Chun-yan, DU Wen-wen, GUO Chun-lin[△]

(Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia, 014040, China)

ABSTRACT: Small non-coding microRNA could regulate the biological functions of the live. Several researches have shown that the microRNA played an important role in the pathology of liver disease. This paper provided an overview of progress on the miRNA in hepatitis and cirrhosis of liver disease. The microRNA-122 is the most abundant microRNA in liver cells line which played a definite role in the replication of HCV. Experimental data have showed that the microRNA-122 could be used as a target of therapy feasibility and other liver diseases. Numerous studies have demonstrated that the potential for significant regulation of miRNAs related other types of hepatitis were associated with the alcoholic hepatitis, autoimmune processes, and metabolic syndrome. Furthermore, the animal model and human studies showed that microRNA family were associated with the process of liver fibrosis. The function of miRNA, the importance of cellular distribution and the microRNA potentially as the link of cells and organs in the liver, circulating microRNAs are used as liver damage and the biomarker of the early and progress hepatocellular carcinoma. The importance is that the regulation of miRNA in the liver represents a new approach of the future medical technology in the treatment of liver diseases.

Key words: MiRNA; Liver Disease; Molecular mechanism

Chinese Library Classification(CLC): R575 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)22-4386-04

microRNAs, 1993 年由 Abros 及研究小组成员发现的,是微小非编码小分子核糖核酸,18-24 核苷酸长度,通过与 mRNA 结合干扰翻译过程调控基因表达^[1]。编码 miRNA 的基因是从 DNA 转录到一个初级转录(pri-miRNA)这是一个加工成短的前体的过程,然后转运到细胞质,在细胞质内 miRNA 编码的基因进一步加工成一个成熟的单链 miRNA^[1,2]。miRNA 的生物合成是通过特异转录因子的转录水平以及转录后水平的变化处理来调节的。实验证明,miRNA 基因的单核苷酸多态性亦可调节 miRNA 的活性和功能^[3]。在多种条件下,miRNA 通过与 3' 端非编码区的相互作用抑制靶基因,并在 RNA 水平下检测到

这种变化。然而,miRNA 在 3' 端非编码区运用依赖性或非依赖性方式与其靶基因的相互作用导致靶基因的表达上调。大约有 1,400 种哺乳类的 miRNA 且每种类型的 miRNA 可影响数以百计的基因转录。不止一种 miRNA 能表达每一特定的 mRNA,miRNA 能产生大量复杂的能力来调节基本生物进程。

miRNA 靶向调控的所有生物进程和细胞种类(包括肝内的 miRNA),其影响着几乎所有细胞进程中复杂的基因表达过程。大量研究报道表明:肝细胞内 miRNA 的变化与各种肝病有相关性,这些肝脏疾病包括病毒性肝炎、酒精性和非酒精性脂肪肝、药物性肝损伤、自身免疫性肝病及缺血再灌注肝损伤。研究同样证实:不同肝病病因的 miRNA 基因表达谱不同。

本文对肝病中不同类型 miRNA 作用的相关知识进行概述,着重描述与肝损伤、肝功能、病毒性肝炎、酒精性和非酒精性肝病、肝纤维化和肝细胞癌最相关 miRNA 的功能,探讨 miRNA 作为肝病潜在生物学标志的新应用,及其在肝病干预

作者简介:高胜楠(1986-),女,硕士研究生,研究方向:肝癌的分子机制,E-mail:2426879837@qq.com

△通讯作者:郭春林(1955-),男,主要研究方向:消化道肿瘤的分子机制,E-mail: yogo1122@163.com

(收稿日期:2013-12-15 接受日期:2014-01-08)

治疗中的前途。

1 miRNA 在肝脏中的作用

1.1 miRNA 调节脂质和糖代谢

甘油三酯和脂肪酸的过量积聚是几种肝病的特性,即酒精性肝病、非酒精性脂肪肝病和非酒精性脂肪性肝炎。研究表明:miRNA 在代谢平衡中起着重要的作用。

miR-122 在肝脏中影响参与肝胆固醇和脂类代谢的各种基因,在肝内环境稳态中起着核心作用。miR-122 的抑制通过反转录表达方式导致小鼠和黑猩猩血浆胆固醇水平减少。miR-122 基因缺陷型小鼠血清中胆固醇、低密度脂蛋白和甘油三酯水平低于野生型小鼠,它们终将发展成脂肪性肝炎和肝癌^[4]。实验者在研究中还发现 miR-122 基因敲除小鼠体内高密度脂蛋白水平减低。

miR-33、miR-34、miR-103、miR-104 和 miR-370 也同样调控血脂和胆固醇的调节基因。研究结果显示:miRNA 的调节障碍引起代谢异常,因此基于 miRNA 的治疗可在医疗技术治疗中带来新希望。

1.2 miRNA 调控炎症

miRNA 靶向作用于不同的信号分子从而对肝脏炎症启动微调作用。大量的 miRNA 参与炎症反应,如 miR-155、miR-132、miR-125b、miR-146a、miR-150、miR-181、let-7 和 miR-21、miR-155,它们均参与固有免疫应答和适应性免疫应答^[5]。

在非酒精性脂肪性肝炎和酒精性肝炎的小鼠模型中 miR-155 表达诱导已被研究报导^[6]。酒精饲养小鼠体内枯否细胞高表达 miR-155^[23]。胆酸缺乏和氨基酸定义饮食的小鼠,体内 miR-155 与肝细胞癌有相关性。慢性丙型肝炎患者外周血单核细胞 miR-155 表达水平增高,而经治疗的患者其外周血单核细胞 miR-155 表达水平未变化。感染丙型肝炎病毒患者体内肝细胞 miR-155 基因表达水平增高,并可通过 Wnt 信号显示出 miR-155 基因表达水平促进了肝癌细胞。

miR-146a 与 miR-155 不同,是 TLR 信号负调节因子,与炎症负调节作用相一致的是,缺失 miR-146a 基因的小鼠通过过度活化 NF- κ B 来获得超炎症表型^[7]。

miR-132 是众所周知的在周围炎症中起关键作用的基因。研究已经证实 miR-132 在长期酒精摄入的小鼠体内肝细胞和枯否细胞内起到诱导作用。

1.3 miRNA 在细胞凋亡和细胞坏死中

miR-15b 和 miR-16,在脂多糖介导的急性肝衰竭小鼠模型中,通过抗凋亡基因 Bcl-2 调控肿瘤坏死因子 TNF 介导的细胞凋亡^[8]。miR-15b 和 miR-16 基因表达受到抑制,这导致细胞凋亡和肿瘤坏死减少,其意味着 miR-15b 和 miR-16 有促凋亡的作用。miR-1187 在脂多糖介导急性肝衰竭中通过靶因子半胱天冬酶 -8 诱导肝细胞凋亡^[9]。在 FASLG(CD95)受体介导的细胞凋亡中,肝细胞中大量 miRNA 缺失与细胞坏死增多有关,这强调了肝细胞中 miRNA 的重要性^[10]。miR-221 高度诱导反应了细胞凋亡,小鼠体内通过腺体相关病毒 8 (AAV8) 介导 miR-221 的传递减慢了 FAS 介导爆发性肝衰竭的发生进程^[10]。miR-221 调节肝细胞中 BBC3 基因的表达,阻碍肝细胞凋亡,

这意味着小分子 RNA 在急性肝衰竭中多效性作用。

1.4 miRNA 影响细胞周期和细胞增殖

各种 miRNA 调控细胞增殖,miR-21 现已被证实细胞周期和 DNA 复制中调控多种基因。miR-21 通过促进细胞周期蛋白 D1 的翻译过程从而对肝细胞增殖起作用^[11]。肝切除 2/3 的肝细胞内 miR-21 通过 RhoB 诱导抑制肝细胞周期进入 S 期,这意味着 miR-21 参与细胞周期蛋白 D1 的翻译过程。miR-26a 与 miR-21 不同,部分肝细胞切除的 miR-26a 表达下调,miR-26a 通过调节 G1/S 期特定细胞周期 D2 和 G1/S 期特定细胞周期 E2 的蛋白表达从而促进肝细胞增殖。miR-217 具有抗增殖作用及其启动子区域甲基化,这使得在肝细胞再生过程中 miR-217 基因数目减少。miR-221 因通过影响 Arnt 的表达来调控肝再生中调控肝细胞增殖,所以 miR-221 被研究者定义为一种促增殖基因^[12]。

1.5 miRNA 与上皮-间质转化

上皮-间质转化(EMT)有助于肝细胞再生,并可能参与肝癌。miRNA 在肝病中的上皮-间质转化的调节作用是鲜为人知的。然而,各种肝病中不同的肝细胞经历上皮-间质转化,这可能是 miRNA 在上皮-间质转化过程中的一个重要却未认定的作用。miR-155 在肝细胞 TGF- β 诱导的上皮-间质转化中起强烈的诱导作用,这意味着 miR-155 通过靶向作用于蛋白激酶 RhoA 从而在肝细胞迁移和侵袭中起作用。大量研究证实了 miRNA-200 家族 (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141, miR-429)在上皮-间质转化中调控 ZEB1、ZEB1 基因表达和钙粘蛋白 -1 转录阻遏蛋白的重要作用^[13]。与这些研究发现一致的是,miR-200a 与 miR-200b 在肝纤维化中表达上调^[14]。调控胚胎干细胞自我更新的大量 miRNA (miR-106a miR-106b miR-18a miR-18b miR-17 miR-93 miR-301a miR-130b)通过 PTEN-TGF- β 轴也参与肝细胞的上皮-间质转化。这些研究开辟了一条探索上皮-间质转化和胚胎干细胞进程双重作用的新途径。

2 miRNA 在病毒性肝炎中作用

miR-122 参与丙型肝炎病毒复制的发现,是 miRNA 潜在重要性最好的例子之一,并靶向基于 miRNA 的治疗方法^[15]。miR-122 运用反义方法抑制并减少了小鼠和黑猩猩体内 HCV 的复制。人类临床试验 II a 阶段早期发现 miR-122 能抑制慢性丙型肝炎病毒感染患者体内的丙型肝炎病毒水平^[16]。

miR-122 通过抑制细胞周期 G1 期在丙型肝炎病毒感染的细胞内也成为疾病修饰因子靶标,miR-122 已被确定为一个丙型肝炎病毒复制的宿主因子。在这种情况下,饮酒已被公认为增强了丙型肝炎病毒复制,miR-122 在疾病进程中作用已被研究证实^[17]。丙型肝炎病毒感染的肝癌细胞经酒精处置后,肝癌细胞内 miR-122 表达增加,反过来调节了细胞周期 G1 期表达^[17]。miR-122 表达在整体肝细胞水平中的变化可能反映 miR-122 在其他类型细胞中的表达调控。

3 药物性肝损伤

药物性肝损伤中关于 miRNA 最可用的数据都与乙酰氨基酚引导急性肝功能衰竭有关。miR-122 与 miR-192 表达水平下

降,而对乙酰氨基酚药物处理的小鼠肝内 miR-710 与 miR-711 表达水平增加^[18]。经 DILI 处理后药物引起 miR-122 与 miR-192 基因表达水平下降机制尚未完全清楚,但最有可能的一种解释是:肝细胞损伤释放这些 miRNA 进入肝循环。四氯 - 对 - 二噁英 (TCDD) 诱导小鼠肝损伤结果导致肝内 miR-122 与 miR-101a 表达水平时间依从性降低^[19]。Cox2(也称为 Ptg2)是 miR-101a 的靶向基因,在小鼠体内并暴露到四氯 - 对 - 二噁英 (TCDD)中表达增加^[19]。总体来说,各类 miRNA 调节参与药物代谢涉及的 P450 酶和核受体。miR-378 已被证实调节 Cyp2e1,是参与对乙酰氨基酚、酒精和四氯化碳药物代谢的一种酶,这再次证明 miRNA 可能在药物代谢和药物毒性中起到重要作用。因此,增进理解 miRNA 在药物毒性方面的作用,可能有助于药物研发。

4 酒精性脂肪肝炎和非酒精性脂肪肝炎

除上面所述 miR-122 异常表达外,长期酒精喂养鼠的肝内发现 miR-320、miR-486、miR-705、miR-1224 表达增加,而其他几种 miRNA (如 miR-27b、miR-214、miR-199a、miR-192 和 miR-183)表达下降^[20]。研究发现酒精喂养鼠体内 miR-132 表达上调,miR-132 已被认定为与 miR-155 伴随的一种重要炎症调节因子^[21]。总之,miR-212 参与酒精介导的肠道渗透性^[22]。miR-217 通过调节 SIRT1 参与酒精性脂肪肝,从而影响了重要的药物调节转录因子。酒精也同样影响大鼠和人类肝窦内皮细胞 miR-199 的表达。研究表明,酒精调节肝脏不同细胞类型 miRNA 增强其对 miRNA 的影响。研究发现酒精性脂肪肝内枯否细胞 miRNA-155 表达上调,这也可能在非酒精性脂肪肝炎中发生。

研究发现非酒精性脂肪肝炎患者肝细胞内 miRNA 表达发生改变。非酒精性脂肪肝炎患者肝细胞内 miR-122 水平持续降低,这提示着肝内基因表达水平降低有利于改变肝内脂质代谢。这些研究发现在 miR-122- 缺陷型小鼠体内已被证实,同时肝脏脂肪变亦被发现。这些研究与肝细胞内 miR-122 减少有相关性,而 miR-122 在炎症和其他类型细胞中的作用仍待评估。miR-122 细胞特异靶向作用可在动物模型肝内重组 miR-122 腺相关病毒介导的抑制因子^[23]。

5 肝癌

肝癌是世界上癌症相关死亡的第三大原因^[24]。miRNA 在多重复杂的水平下调控癌症生物学的关键过程,包括细胞调控细胞周期和细胞增殖。因此期待 miRNA 的改变有助于肝癌的发展。健康肝脏人类 miRNA 基因组样本分析,肝炎和肝癌细胞内 miR-199a/b-3p 表达下调,这与疾病的低生存率有关^[25]。miR-199a/b-3 参与调节 PAK4/Raf/MEK/ERK 途径,并抑制肝癌细胞的生长。因此,miR-199a/b-3p 复制体借助 AAV8 进入肝癌细胞携带体小鼠体内抑制肿瘤生长,这表明了 miRNA 是肝癌细胞治疗的潜在靶点^[25]。

大量研究表明 miR-221 参与肝细胞癌。miR-221 在肝细胞癌 NF- κ B 信号途径中表达上调,白细胞介素 -6 可能参与肿瘤发生的过程^[26]。肝细胞癌中其他异常表达的 miRNA 包括表达

增加的 miR-21、miR-22 和 miR-517a^[27]及表达下调的 miR-122、miR-20 家族、miR-124 和 let-7 基因家族^[27]。肝癌细胞 miR-122 表达缺失与抑制肝癌表型、获取转移属性相关联,这意味着 miR-122 在肝癌中有重要作用^[28]。

6 其他肝病

原发性胆汁性肝硬化患者肝细胞内 miRNA 表达改变^[29]。miR-122a 协同 miR-16a 表达下调,而 miR-328 与 miR-299-5p 表达增加。miR-122a、miR-16a、miR-328 与 miR-299-5p 这些 miRNA 与细胞增殖、凋亡、炎症、氧化应激和代谢过程相关联。原发性胆汁性肝硬化患者胆道上皮细胞内显示异常调节的 miRNA 参与细胞分化、细胞周期和 MAPK、TGF- β 、Wnt 信号途径^[30]。研究表明,肝脏特异 miR-122 控制系统稳态条件有助于血色沉着病。miRNA 在自身免疫性肝炎中的作用值得进一步研究。

7 miRNA 作为治疗靶点

靶向 miRNA 潜在治疗方法在肝脏疾病的治疗中得到人们日益的重视。miRNA 的抑制和过度表达已达到目前科技的治疗范围。当今,可能最先进的治疗发现与慢性丙型肝炎病毒感染的 miR-122 抑制因子有相关性。在反 -miR-122 亚麻酸抑制因子前期临床研究成功的基础上,临床实验正在进行。

miRNA 的基因操作可能为特异 miRNA 靶点的表达水平提供最佳条件。给定 miRNA 靶基因表达及功能的“微调”作用的条件下,miRNA 靶基因的增调是一种可行的治疗方法。例如酒精性或非酒精性肝病中,通过 miRNA 的靶向炎症介质足以恢复内环境稳定,而不是完全抑制重要的信号途径。进一步的探查将会发现 miRNA 对肝病靶向干预治疗的可能性。

8 小结与展望

肝病中 miRNA 生物学意义和实用性是一个飞速发展的领域。miRNA 对个别 miRNA、细胞类型或组织内环境有特异性。虽然 miRNA 的一些生物学特性例如靶基因效应有了很好的描述,肝脏中细胞特异性调节潜能和 miRNA 疾病特异性改变仍待进一步研究。另一新兴领域是细胞外 miRNA 的生物学意义。miRNA 在肝病中可有特别重要的作用,因为在肝损伤疾病中一些 miRNA 进入体循环的数量增加。miRNA 的数量及“质量”相对于 miRNA 生物分布、生物利用度 / 靶效益对循环中的 miRNA 也有重要性。

人们普遍建立了一种观点即循环 miRNA 与其它的生物学标志相比是稳定的,miRNA 稳定性对循环 miRNA 中生物学标志的快速发现是有利的。在肝癌细胞特异性 miRNA 生物学标志的重要进步正在不断出现,循环 miRNA 的识别对一种特异性肝病而非肝损伤具有针对性,这使得研究更具有挑战性。最后,对 miRNA 在肝内细胞功能和基本过程的作用和改变的理解为靶向 miRNA 的开发治疗奠定了基础。我们相信,在未来十年,我们期望的基于 miRNA 的治疗将成为肝病治疗设备中的一部分,这即将变为现实。

参 考 文 献(References)

- [1] Ambros V. The functions of animal microRNAs[J]. Nature, 2004, 431: 350-355
- [2] Bartel D. P. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions [J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233
- [3] Sun G, Yan J, Noltner K, et al. SNPs in human miRNA genes affect biogenesis and function[J]. RNA, 2009, 15(9): 1640-1651
- [4] Tsai WC, Hsu CS, Lai TC, et al. MicroRNA 122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis [J]. Clin. Invest, 2012, 122(8): 2884-2897
- [5] Thai TH, Calado DP, Casola S, et al. Regulation of the germinal center response by microRNA[J]. Science, 2007, 316(5824): 604-608
- [6] Bala S, Marcos M, Kodys K, et al. Up-regulation of microRNA 155 in macrophages contributes to increased tumor necrosis factor α (TNF α) production via increased mRNA half-life in alcoholic liver disease[J]. Biol Chem, 2011, 286(2): 1436-1444
- [7] Zhao J. L, Rao D. S, Mark P. Boldin, et al. NF κ B dysregulation in microRNA 146a deficient mice drives the development of myeloid malignancies[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 108(22): 9184-9189
- [8] An F, Gong B, Wang H, et al. miR 15b and miR 16 regulate TNF mediated hepatocyte apoptosis via BCL2 in acute liver failure [J]. Apoptosis, 2012, 17(7): 702-716
- [9] Yu D S, An F M, Gong B D, et al. The regulatory role of microRNA 1187 in TNF α mediated hepatocyte apoptosis in acute liver failure [J]. Int Mol Med, 2012, 29(4): 663-668
- [10] Sharma A. D, Narain N, Handel E. M, et al. MicroRNA 221 regulates FAS-induced fulminant liver failure [J]. Hepatology, 2011, 53: 1651-1661
- [11] Ng R, Song G, Roll G R, et al. microRNA 21 surge facilitates rapid cyclin D1 translation and cell cycle progression in mouse liver regeneration[J]. Clin. Invest, 2012, 122(3): 1097-1108
- [12] Yuan Q, Loya K, Rani K, et al. MicroRNA 221 overexpression accelerates hepatocyte proliferation during liver regeneration [J]. Hepatology, 2013, 57(1): 299-310
- [13] Korpai M, Kang, Y. The emerging role of miR 200 family of microRNAs in epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis[J]. RNA Biol, 2008, 5(3): 115-119
- [14] Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, et al. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR 199 and 200 families[J]. PLoS ONE, 2011, 6(e1): 6081
- [15] Jopling C L, Yi M, Lancaster A, et al. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA[J]. Science, 2005, 309 (5740): 1577-1581
- [16] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov[Z].2013
- [17] Hou W, Bukong T. N, Kodys K, et al. Alcohol facilitates HCV RNA replication via up-regulation of miR 122 expression and inhibition of cyclin G1 in human hepatoma cells [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2012, 37(4): 599-608
- [18] Wang K, Zhang S, Marzolf B, et al. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(1): 4402-4407
- [19] Yoshioka W, Higashiyama W, Tohyama C. Involvement of microRNAs in dioxin-induced liver damage in the mouse[J]. Toxicol Sci, 2011, 122(2) 457-465
- [20] Dolganiuc A, Petrasek J, Kodys K, et al. MicroRNA expression profile in Lieber-DeCarli diet-induced alcoholic and methionine choline deficient diet-induced nonalcoholic steatohepatitis models in mice[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2009, 33(10): 1704-1710
- [21] Wanet A, Tacheny A, Arnoul, T, et al. miR 212/132 expression and functions: within and beyond the neuronal compartment [J]. Nucleic Acids Res, 2012, 40(11): 4742-4753
- [22] Tang Y, Banan A, Christopher B. Forsyth et al. Effect of alcohol on miR 212 expression in intestinal epithelial cells and its potential role in alcoholic liver disease [J]. Alcohol Clin Exp Res, 2008, 32(2): 355-364
- [23] Xie J, Stefan L, Ameres, et al. Long-term efficient inhibition of microRNA function in mice using rAAV vectors [J]. Nat. Methods, 2012, 9(4): 403-409
- [24] Venook A. P, Papandreou C, Furuse J, et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective[J]. Oncologist, 2010, 15(Suppl.4): 5-13
- [25] Hou J, Lin L, Zhou W, et al. Identification of miRNomes in human liver and hepatocellular carcinoma reveals miR 199a/b-3p as therapeutic target for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell, 2011, 19(2): 232-243
- [26] Ji J, D. Ph, Shi J, et al. MicroRNA expression, survival, and response to interferon in liver cancer [J]. N. Engl J Med, 2009, 361(15): 1437-1447
- [27] Jiang J, Gusev Y, Aderca I, et al. Association of microRNA expression in hepatocellular carcinomas with hepatitis infection, cirrhosis, and patient survival [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(2): 419-427
- [28] Coulouarn C, Factor V. M, Andersen J. B, et al. Loss of miR 122 expression in liver cancer correlates with suppression of the hepatic phenotype and gain of metastatic properties [J]. Oncogene, 2009, 28 (40): 3526-3536
- [29] Padgett K. A, Lan R. Y, Leung P. C, et al. Primary biliary cirrhosis is associated with altered hepatic microRNA expression[J]. Autoimmun, 2009, 32(3-4): 246-253
- [30] Qin B, Huang F, Liang Y, et al. Analysis of altered microRNA expression profiles in peripheral blood mononuclear cells from patients with primary biliary cirrhosis [J]. Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(3): 543-550