

DOI: 10.13376/j.cbls/2022068

文章编号: 1004-0374(2022)05-0590-09

长链非编码RNA调控非酒精性 脂肪肝脂质代谢的研究进展

向珺昱^{1,2}, 夏玉桦^{1,2}, 何建刚³, 黄益玲^{1,2*}, 刘朝奇^{1*}

(1 三峡大学医学院肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室, 宜昌 443002;
2 三峡大学医学院病理学系, 宜昌 443002; 3 湖北长盛川青砖茶研究所, 宜昌 443002)

摘要: 非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是目前全世界最常见的慢性肝病, 部分是由于肥胖人群的增加和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 但非酒精性脂肪肝发病的分子机制尚不明确。近来, NAFLD 发病过程中的表观遗传学调控机制广受关注, 而非编码 RNA (noncoding RNAs, ncRNAs) 是机体脂质代谢的重要调节因子, 特别是长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNAs) 已被证明在转录和转录后基因调控中发挥重要作用。该文总结了 lncRNAs 在 NAFLD 脂质代谢中的调控作用及相关机制, 以期寻找有效预防和治疗 NAFLD 的新靶点提供理论依据。

关键词: 长链非编码 RNA; 非酒精性脂肪肝; 脂质代谢

中图分类号: Q493.5; Q522; R575.5 **文献标志码:** A

The regulation of long non-coding RNAs on lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver

XIANG Jun-Yu^{1,2}, XIA Yu-Hua^{1,2}, HE Jian-Gang³, HUANG Yi-Ling^{1,2*}, LIU Zhao-Qi^{1*}

(1 Hubei Key Laboratory of Tumor Microenvironment and Immunotherapy, Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2 Department of Pathology, Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 3 Long Cheng Chuan Qingzhuang Tea Research Institute of Hubei Province, Yichang 443002, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is currently the most common chronic liver disease in the world, partly due to the increase of obesity and insulin resistance. However, the pathogenic mechanism of NAFLD remains unclear. Recently, the epigenetic regulation of the pathogenesis of NAFLD has attracted wide attention. Non-coding RNAs are important regulatory factors in lipid metabolism, especially long non-coding RNAs (lncRNAs), which have been proven to play multiple roles in transcriptional and post-transcriptional gene regulation. This review summarized the regulation of lncRNAs on lipid metabolism in NAFLD, aiming to provide theoretical basis for finding new targets to prevent and treat NAFLD.

Key words: long noncoding RNAs; nonalcoholic fatty liver disease; lipid metabolism

近年来,随着人们生活质量和饮食结构的改变,脂肪肝患病率在全世界范围内日益攀升,并成为全球公共健康问题^[1]。非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除外长期大量饮酒和其他明确肝损因素所致的、以肝脏脂肪变性为主要临床病理的综合征,可由单纯性脂肪肝进展为非酒精性脂肪性肝炎、脂肪性肝纤维化,甚至发展为

肝硬化和肝癌。据统计,NAFLD 全球患病率已突破 25%,其中亚洲地区的患病率为 27.37%^[2]。NAFLD

收稿日期: 2021-10-27; 修回日期: 2022-01-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673675); 湖北省科技计划项目(2020BGC015)

*通信作者: E-mail: lotusyj@126.com (黄益玲);
ctgulcq@163.com (刘朝奇)

是一种多系统疾病, 不仅增加与肝脏相关的并发症(肝硬化、肝细胞癌)的风险, 而且还增加2型糖尿病、慢性肾脏疾病和一些肝外癌症的风险。NAFLD病因不明, 发病机制复杂^[3], 其中最著名的是“二次打击学说”: 胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是第一次打击的重要原因, 导致肝细胞脂肪代谢异常, 肝脏内脂肪沉积, 脂质沉积导致肝细胞的氧化应激并促进炎症介质的产生, 造成对肝脏的二次打击, 引起脂肪性肝炎^[4]。现今, 研究人员又提出了“多重打击学说”, 胰岛素抵抗、氧化应激、线粒体功能障碍、肠道菌群失调、遗传因素等共同参与NAFLD的发生和发展。长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs)是一类转录本长度超过200 nt的非编码RNA分子^[5]。lncRNAs已被证明对转录因子固醇调控元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)、载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)有重要调控作用, 并在甘油三酯代谢、巨噬细胞胆固醇摄取和外流过程中扮演重要角色, 可促进或抑制脂质积累, 是在mRNA水平上受到高度调控的复杂脂质代谢的新调节器。本文主要综述lncRNAs在NAFLD发生发展过程中对脂质代谢的调控作用及可能机制, 以期寻找有效预防和治疗NAFLD的新靶点提供理论依据。

1 NAFLD的发病机制

内质网应激、脂肪生成和炎症在NAFLD的发病过程中都起关键作用。肥胖、高脂血症、2型糖尿病等可引起甘油三酯生成过多, 造成“第一次打击”。由于肝脏是调控脂质稳态的重要器官, 过多的甘油三酯在肝脏内聚集, 肝脏负荷过重, 导致肝细胞内脂肪蓄积, 引起后续一系列炎症反应, 与胰岛素抵抗、氧化应激、线粒体功能障碍、肠道菌群失调、遗传因素等共同参与NAFLD的发生和发展, 最终诱发肝炎、肝纤维化甚至肝硬化等肝脏疾病, 造成对肝脏的多重打击^[6]。

肝脏脂质代谢紊乱主要有四个原因: 肝脏摄取脂肪酸过多; 肝脏的脂肪从头合成过多; 脂肪酸氧化过程失调; 脂质分泌输出过程异常。(1) 由于肥胖、高脂血症、胰岛素抵抗等原因, 体内产生过多的游离脂肪酸(free fat acid, FFA), FFA主要通过肝细胞膜上的脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)、脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, FABP)、脂肪酸转位酶/白细胞分化抗原36(fatty acid translocase/cluster of differentiation 36, FAT/CD36)主动

运输进入肝细胞。(2) 肝脏内胆固醇还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCoAR)、乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)和硬脂酰辅酶A去饱和酶1(stearoyl-CoA desaturase-1, SCD1)等参与肝脏的脂质从头合成, 并且该过程受碳水化合物调控元件结合蛋白(carbohydrate response element binding protein, ChREBP)和SREBP等因子的调节, 而胰岛素和法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)则可以刺激ChREBP和SREBP的表达, 从而影响肝脏脂质从头合成。(3) 脂肪酸氧化包括线粒体 β 氧化、过氧化物酶体 β 氧化以及微粒体 ω 氧化。线粒体 β 氧化受到肉毒碱棕榈酰转移酶1(carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1)和酰基辅酶A脱氢酶(acyl-CoA dehydrogenase, ACAD)的调节, 酰基辅酶A氧化酶1(acyl-CoA oxidase 1, ACOX1)是过氧化物酶体 β 氧化过程的限速酶, 而微粒体 ω 氧化受细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)调控。除了蛋白酶可以调控脂肪酸氧化过程外, 两种众所周知的重要激素也可以调控脂肪酸的氧化: 胰岛素会激活SREBP1c诱导ACC的表达, 而胰高血糖素可激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK), 抑制ACC活性, 减少脂肪酸合成, 并促进脂肪酸氧化。过氧化物酶体增殖激活受体 α (peroxisome proliferation activating receptor α , PPAR α)可通过调控CPT1、ACAD以及ACOX1的表达, 影响脂肪酸 β 氧化, 刺激CYP450表达, 调控脂肪酸 ω 氧化^[7]。(4) 肝脏中没有被氧化的脂肪酸可以酯化为总胆固醇(total cholesterol, TC), 然后以极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的形式从肝脏分泌输出。载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)和微粒体甘油三酯转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTTP)参与VLDL的组装和分泌。肝脏中异常增多的脂肪酸会促进ApoB的表达, 而胰岛素可以促进ApoB的降解, 还可抑制MTTP的表达, 调节VLDL组装能力。

此外, 多种代谢相关的转录因子也参与脂质调控, 如叉头框转录因子(forkhead box, Fox)可以促进肝脏MTTP表达, 增加VLDL分泌, 抑制肝脏脂质累积; PPAR α 则可以调控MTTP的转录, 并影响ApoB的表达^[8]。这些过程的平衡对于保持正常的脂肪累积和调节全身性脂质代谢至关重要, 因此, 了解脂肪生热和产热的分子基础对于维持脂肪

发育和脂质动态平衡是至关重要的,而越来越多的证据表明, lncRNAs 可以通过多种机制来调控脂质代谢,被认为是肥胖相关生物学过程中的关键调控因子^[9]。

2 LncRNAs概述

人类基因组中仅有约 2% 为蛋白质编码基因,其余大部分转录成非编码 RNA (non-coding RNAs, ncRNAs)。LncRNAs 是一类转录本长度超过 200 nt 的非编码 RNA 分子,曾被认为是基因组转录的“噪音”,是 RNA 聚合酶 II 转录的副产物,不具有生物学功能^[5]。1991 年, *Nature* 等杂志刊文证实 *Xist* 参与调控 X 染色体失活^[10]。此后,越来越多的研究表明, lncRNAs 在众多生命过程中发挥重要作用,并引起广泛关注^[11]。再加上二代测序技术的发展,大量 lncRNAs 被发现。相对于蛋白质编码 RNA 以及小分子 RNA, lncRNAs 的数量更多,广泛参与染色质修饰、转录激活或干扰、核内运输等调控过程^[12]。根据功能不同, lncRNAs 可分为:(1) 信号 lncRNAs, 参与细胞内信号转导,发挥信号分子的作用;(2) 诱饵 lncRNAs, 直接靶向 RNA 和蛋白质分子,阻断这些靶分子的作用和信号通路;(3) 向导 lncRNAs, 与蛋白质结合(通常为转录因子),引导蛋白质分子定位到细胞内的特定位置;(4) 支架 lncRNAs, 发挥平台支架的作用,汇集多种蛋白质形成核酸蛋白质复合物^[13]。LncRNAs 可通过组蛋白修饰、转录因子募集、miRNA 吸附、可变剪切等遗传学或表观遗传学机制调控基因表达。

3 LncRNA对脂质的调控作用

2016 年, Chen^[14] 总结提出了可能参与脂质代谢过程的 5 个 lncRNAs, 分别被称为 lncLSTR、HULC、APOA1-AS、lincRNA-DYNLRB2-2 和 SRA。据多篇文献报道, lncRNAs 可以协调脂质代谢的不同方面,其异常表达通过影响与脂质摄取、转运、氧化和分泌排出相关基因的表达来调节脂质代谢^[15]。肝脏、骨骼肌和脂肪组织是脂质代谢的主要组织,多组织基因表达谱的数据集分析表明,有 30 种 lncRNAs 与脂质代谢有关。

3.1 促进脂质沉积的lncRNAs

3.1.1 uc.372

Habic 等^[16] 最早发现了 481 个在人类、大鼠和小鼠基因组直系同源区域之间绝对保守的长度超过 200 bp 的基因组片段,可以与 DNA 结合从而参与

RNA 剪切和转录过程,此类片段被称为超保守元素 (ultraconserved elements, UCEs)^[17]。研究发现, uc.372 是 UCEs 中的一种,通过参与 RNA 剪切过程影响 NAFLD 的发生发展。

Uc.372 位于 14 号染色体胰岛素瘤相关基因 2 (insulinoma-associated 2 gene, INSM2) 下游 1 400 bp 处, Guo 等^[18] 发现 uc.372 在高脂饲养小鼠和 NAFLD 患者的肝脏中表达上调。他们进一步研究发现, uc.372 可以特异性结合 miR-195/miR-4668 前体,抑制其成熟,从而促进与脂肪从头合成相关的酶 ACC、FAS、SCD1 和脂质摄取相关基因 CD36 的表达,最后导致肝脏脂质蓄积。

3.1.2 Blnc1

脂肪细胞包括白色和棕色细胞,在脂质储存和清除过程中起重要作用。白色脂肪细胞是白色脂肪组织的主要组成部分,调控三酰基甘油的储存;棕色脂肪组织和米黄色脂肪与热量生成有关。Zhao 等^[19] 通过芯片技术发现了一种可以诱导棕色脂肪细胞分化的新型 lncRNA,命名为棕色脂肪 lncRNA 1 (brown fat lncRNA 1, Blnc1),位于人 3 号染色体上脂肪受体家族成员 9 (adipoQ receptor family member 9, Paqr9) 基因下游 5.9 kb 处^[20];研究发现, Blnc1 过表达能够上调与棕色脂肪分化有关的转录因子解耦联蛋白 1 (uncoupling protein 1, Ucp1)、细胞色素氧化酶亚基 7a 多肽 1 (cytochrome c oxidase subunit 7a polypeptide 1, Cox7a1)、PR 结构域蛋白 16 (PR domain containing 16, PRDM16)、PPAR α 和早期 B 细胞因子 2 (early B cell factor 2, Ebf2) 的表达。肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 可以上调肝脏生脂主要调节因子 SREBP-1c,进而诱导 FAS、SCD1 等生脂基因的表达,从而调控肝脏脂质从头合成^[21]。Li 等^[22] 发现 Blnc1 的表达在高脂饮食小鼠、瘦素缺乏 (ob/ob) 和瘦素受体缺乏 (db/db) 肥胖小鼠肝脏中明显升高,并且其表达量与高脂饲养的野生型小鼠肝脏中甘油三酯 (triglyceride, TAG) 的含量成正相关。他们还发现, Blnc1 可以促进 LXR/EDF1 核糖体复合物的形成,诱导 SREBP-1c 的表达,从而上调生脂基因 FAS、SCD1 的表达,促进肝脏脂质从头合成,加重肝脏的脂质累积。

3.1.3 LncARSR

LncARSR 是 Qu 等^[23] 利用芯片技术发现的位于人类 9 号染色体上的一种新型 lncRNA,全长为 591 nt,包含 4 个外显子。Chi 等^[24] 研究发现, lncARSR 在高脂饲养的小鼠和高脂肪酸处理的 HepG2 细胞

中表达上调, 并且过表达 *lncARSR* 可以增加细胞的脂质累积和 TG 的含量, 上调与脂质生成相关的 FAS、SCD1、糖原磷酸化酶 a (glycogen phosphorylase a, GP_a) 和过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 的表达。通过 RNA 荧光原位杂交实验 (RNA FISH) 发现, *lncARSR* 与 Yes 相关蛋白 1 (Yes-associated protein 1, YAP1) 在细胞质中共定位, *lncARSR* 可以特异性结合 YAP1, 抑制 YAP1 磷酸化, 激活 IRS2/AKT 途径, 从而增强胰岛素抵抗, 促进 NAFLD 发展。许名东等^[25] 研究发现, 高脂饮食组小鼠较正常饮食组的苏丹 IV 阳性面积和油红染色面积升高, 而高脂饮食 + *lncARSR* 抑制剂组的苏丹 IV 阳性面积和油红染色面积降低, 表明 *lncARSR* 促进肝脏脂质生成。此外, 他们还发现, 与正常组相比, 高脂饮食组小鼠 ARSR 蛋白表达升高, 促炎因子转录上调, 表明 *lncARSR* 还能够诱导肝脏炎症反应。

在骨骼肌和脂肪细胞中, AKT 的活化可诱导葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 转移到细胞膜上, 促进肝糖原合成, 激活 mTOR 信号通路, 抑制叉头框转录因子 O1 (forkhead box O1, FoxO1) 的磷酸化, 而 FoxO1 可以结合 PPAR γ 启动子区域并抑制其转录, 激活 SREBP-1c 从而促进脂肪生成^[26]。YAP 是 Hippo 途径中有效的转录共激活剂, 且可以活化 AKT 途径。*lncARSR* 可通过该途径促进小鼠肝脏的脂质从头合成, 导致肝脏脂质沉积^[27], 而沉默 YAP 或者激活 Hippo 途径可以缓解脂肪肝进展。Li 等^[28] 发现, 高水平 *lncARSR* 也可以促进体外结直肠癌细胞的迁移、侵袭和葡萄糖代谢。

3.1.4 H19

1984 年, Tilghman 实验室发现了一种在胎儿小鼠肝脏中高度表达的 RNA 转录物, 将其命名为 H19, 这是最早被报道的 *lncRNAs* 之一^[29]。H19 基因包含 5 个外显子和 4 个内含子, 在剪切后产生 2.3 kb 的 *lncRNA*, 位于小鼠 7 号染色体和人类 11 号染色体, 与胰岛素生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) 相邻, 在肝脏中大量表达, 且被证明与肝脏发育有关。Shi 等^[30] 发现当吞噬过多脂肪的巨噬细胞即泡沫细胞中 H19 被敲除后, 甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的含量增加, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的含量降低。有研究表明 H19 可以连接脂滴包被蛋白 PLIN2 (perilipin 2), 且在脂肪肝中的表达显著上调。Liu

等^[31] 研究发现, H19 可以通过与 RNA 结合蛋白 PTBP1 协同作用来调节肝脏代谢动态平衡, 通过 H19/PTBP1/SREBP1 的前馈放大信号通路来增加肝脏脂质积累。Wang 等^[32] 发现, H19 在油酸诱导的肝细胞脂肪变性和高脂饮食诱导的 NAFLD 小鼠的肝脏中表达上调, 能够通过上调与脂质代谢相关的转录因子 MLXIPL 促进肝脏脂质变性; 过表达 H19 能够上调 mTORC1 信号通路, 而 mTORC1 信号通路可以诱导 SREBP1c 的表达, 促进肝脏脂质从头合成, 导致肝脏脂质累积。PPAR 是核激素受体超级家族的一部分, 包含 PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ ^[33]。PPAR γ 调节脂肪生成和胰岛素敏感性, PPAR α 参与脂质稳态的 (脂解和线粒体 β 氧化) 调节^[34]。另外, Liu 等^[35] 发现 H19 可以作为内源竞争 RNA (endogenous competitive RNA, ceRNA) 与 miR-130a 结合, 上调其下游的 PPAR γ , 从而使 ACC1、SCD1、FASN 和 SREBP1 等表达增加, 增强肝脏脂质从头合成, 导致肝脏脂质累积过量。

3.1.5 SRA

类固醇受体 RNA 激活剂 (steroid receptor RNA activator, SRA) 是 1999 年在人类 B 淋巴细胞库中通过酵母双杂交检测到的一种 *lncRNA*, 由 *SRA1* 基因转录形成。同时, *SRA* 基因家族编码的蛋白可在细胞膜表面形成同源三聚体 II 型跨膜蛋白, 该家族有 5 个已知成员 (SRA1~5), 他们通过识别配体参与多种生物学途径。*lncRNA SRA* 是被发现的第一个可以激活雄激受体 (androgen receptor, AR)、雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 以及糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 中的类固醇受体 (steroid receptor, SR) 三种激素受体的 *lncRNA*。*lncRNA SRA* 可以通过激活 SR 或其他转录因子的转录活性, 从而影响人体类固醇生成、脂质生成以及肌细胞分化等。SRA、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 和 CD36 已被证明与胆固醇摄入量最相关^[36]。已有报道表明, 一些 SRA 家族成员可以结合修饰的低密度脂蛋白 (low density lipoproteins, LDLs)。Cheng 等^[37] 研究发现, SRA1 可以通过 C 末端的 SRCR 结构域识别修饰的 LDLs 和极低密度脂蛋白 (very low density lipoproteins, VLDLs), LDLs 的氧化可以导致 ApoB 的氧化修饰, 而修饰后的 ApoB 正是 SRA1 的结合靶点。Liu 等^[38] 发现在野生型小鼠体内, *lncRNA SRA* 在脂肪组织中表达量最高。他们进一步构建了 *Sra1* 敲除小鼠, 发现基因敲除

小鼠对高脂诱导的肥胖有抵抗性, 胰岛素敏感性提高, 高脂饮食后的肝脏脂滴显著减少, 与脂肪生成相关的基因表达也下降。进一步研究发现, lncRNA SRA 可以通过抑制 p38 丝裂原激活蛋白激酶 (p38 MAPK) 和 c-Jun NH₂-末端激酶 (JNK) 的磷酸化, 增加胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 的转录, 并通过 IRS-1 和 AKT 增强 IR β 的下游信号通路, 从而调节脂肪细胞分化, 刺激胰岛素信号转导, 进一步调节脂肪生成^[39]。脂肪甘油三酯脂肪酶 (fatty triglyceride lipase, ATGL) 是肝脏关键的甘油三酯水解酶。而 Chen 等^[40] 研究发现, 在 *Sra* 敲除小鼠的肝脏中 ATGL 表达上调, 从而促进游离脂肪酸 β -氧化, 改善肝脏的脂肪变性。他们进一步研究发现, lncRNA SRA 可以通过抑制 FoxO1 的转录活性来抑制 ATGL 的表达, 从而导致肝脏脂质蓄积。这些研究表明, SAR 可以通过多种方式和多条信号通路调节肝脏脂质代谢。

3.1.6 LncRNA FTX

FTX 是一种位于 X 染色体上 X-非激活中心的超保守非编码基因, 长度为 2.3 kb^[41]。肝星状巨噬细胞 (Kupffer 细胞) 的极化是炎症反应的关键调节因子, 可分为经典活化 M1 型和选择性活化 M2 型, M1 型的巨噬细胞可以分泌促炎因子, M2 型的巨噬细胞可以降低炎症反应从而促进组织修复。长期高脂饮食条件下, 脂肪细胞功能失调, 可以诱导 KCs 的 M1 极化增加, 从而促进 TNF- α 等促炎因子的表达; 与之相反, M1 和 M2 的平衡则可以预防 NAFLD 的发展。Wu 等^[42] 研究发现, LncRNA FTX 在 NAFLD 小鼠模型肝脏中表达增加, 且促进 M1 极化, 从而促进 NAFLD 的发展。

3.1.7 LncRNA Gm15622

Ma 等^[43] 发现 lncRNA Gm15622 在高脂饲养的肥胖小鼠肝脏以及游离脂肪酸处理的小鼠肝细胞 (AML-12) 中高表达, 进一步研究发现 Gm15622 可以充当 miR-742-3p 的海绵, 从而进一步促进 miR-742-3p 的下游靶基因, 即转录因子 SREBP-1c 的表达, 促进肝脏脂质从头合成, 最终导致小鼠肝脏和 AML-12 细胞中脂质累积, 加剧 NAFLD 的发展。

3.1.8 LncRNA-uc007gqg.1

LncRNA-uc007gqg.1 是袁静和朱雪萍^[44] 通过芯片技术筛选新发现的一条与 NAFLD 发展密切相关的 lncRNA, 位于人 12 号染色体长臂 23.3 上, 长度为 1 661 bp。他们构建了兔 NAFLD 模型, 发现模型组 LncRNA-uc007gqg.1、GRP94 和 Caspase-3 的

表达水平随时间延长而增加, 且 uc007gqg.1 的升高程度与 GRP94 成正相关。

有研究发现, 内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 在 NAFLD 发展过程中起重要作用, 而葡萄糖调节蛋白 94 (glucose-regulated protein 94, GRP94) 可诱发 ERS^[45]。袁静和朱雪萍^[44] 通过生物信息学分析发现, GRP94 位于 uc007gqg.1 下游 886 bp 处, 他们猜测 GRP94 很有可能是 uc007gqg.1 的靶基因, 所以 uc007gqg.1 可能通过上调 GRP94 的表达从而引起 ERS, 诱导与凋亡相关的 Caspase-3 等凋亡因子表达上调, 加剧 NAFLD 进展。

3.1.9 LncLSTR

2015 年, Li 等^[46] 通过芯片技术确定了 30 多个在肝脏、肌肉和脂肪组织中富集的 lncRNAs, 并观察到 3 个在肝脏中特异性表达的 lncRNAs; 其中一个 lncRNA 的表达水平在禁食 24 h 后急剧下降, 并在重新喂养后迅速恢复, 被命名为肝脏特异性甘油三酯调节因子 (LncLSTR), 其基因定位于人类染色体 1q25 上。他们研究发现, LncLSTR 敲低小鼠的血浆 TG 水平与对照组有显著差异, 而且该小鼠能够通过增强组织本身的 TG 清除能力, 从而导致血浆 TG 水平降低。进一步的研究发现, LncLSTR 能够与 TDP-43 相互作用, 抑制 TDP-43 与 Cyp8b1 启动子结合, 降低 Cyp8b1 的表达, 使胆汁酸组成发生实质性改变, 进而激活 FXR, 增强 ApoC2 的表达, 最终增强小鼠甘油三酯的清除^[38]。

3.2 抑制脂质沉积的 lncRNAs

3.2.1 Lnc-HC

Lnc-HC 是一种衍生于肝细胞的 lncRNA, 在 NAFLD 大鼠肝脏中异常表达。Lan 等^[47] 研究发现, Lnc-HC 能抑制胆固醇代谢基因 Cyp7a1 和 Abca1 表达, 从而参与调控肝脏胆固醇代谢。PPAR γ 是脂肪细胞分化和脂肪生成的关键调节因子。他们进一步研究发现, Lnc-HC 能上调 miR-130b-3p 的表达进而抑制 PPAR γ 的表达, 最终抑制肝细胞中脂滴的形成^[48]。

3.2.2 LncRNA SHGL

LncRNA SHGL 是近年发现的一种能够调节肝脏葡萄糖代谢和脂质代谢的长链非编码 RNA。Wang 等^[49] 研究发现, LncRNA SHGL 过表达可增加 AKT 磷酸化, 从而抑制肥胖小鼠肝脏中葡萄糖和脂肪生成调节基因的表达。进一步的机制研究表明, LncRNA SHGL 能够通过招募 hnRNPA1 上调 calmodulin (CaM) 蛋白的表达, 并导致 PI3K/AKT

通路的活化和 mTOR/SREBP-1C 通路的失活, 从而改善肥胖小鼠的高血糖和脂肪变性。

3.2.3 LncRNA Gm12664-001

Zhang 等 [50] 通过芯片技术在 NAFLD 肝组织中发现了一种与正常肝组织相比下调最明显的 lncRNA, 命名为 lncRNA Gm12664-001。他们发现, lncRNA Gm12664-001 可以通过负调控 miR-295-5p, 从而促进其下游靶基因窖蛋白 -1 (caveolin-1, CAV1) 的表达。CAV1 是细胞膜穴样内陷的主要结构蛋白, 参与细胞各项生理活动 [51]。近年有研究证据表明, CAV1 是脂质累积和代谢的关键调节因子。Han 等 [52] 发现在雄性 CAV1 敲除的 NAFLD 小鼠中, 脂质代谢途径被抑制, 从而促进了 NAFLD 的发展。Takeda 等 [53] 也发现 CAV1 在 NAFLD 临床病例中高表达, 并且可以抑制油酸诱导的肝细胞凋亡。这些研究表明, CAV1 可以延缓 NAFLD 的进展。而 Zhang 等 [50] 发现, lncRNA Gm12664-001 可以负调控 miR-295-5p, 通过 miR-295-5p/CAV1 途径抑制脂质累积, 延缓 NAFLD 的进展。

3.3 与脂蛋白相关的 lncRNAs

3.3.1 APOA1-AS

APOA1 (apolipoprotein A1) 是血浆高密度脂蛋

白的主要成分, 在肝脏和小肠中合成, 作为卵磷脂胆固醇酰基转移酶的辅助因子, 在胆固醇逆向转运中起关键作用, 促进胆固醇代谢。APOA1-AS 由 APOA1 的正义链转录而来, 具有 2 个外显子, 与 APOA1 的第 4 外显子有长达 123 nt 的重叠区域。Halley 等 [54] 在体内外实验中发现, APOA1-AS 是 APOA1 的负转录调控因子, 体外敲低 APOA1-AS 能够显著上调 APOA1 的表达。他们在非洲绿猴 (African green monkeys) 中也验证了该负性调控作用。这些研究表明, APOA1-AS 能够抑制 APOA1 的表达, 从而促进肝脏中的脂质累积。

3.3.2 APOA4-AS

血浆脂蛋白 APOA4 参与脂质、糖代谢等多种代谢途径, 可促进肝脏分泌 TG。Qin 等 [55] 分析了野生型和 db/db 小鼠 (2 型糖尿病动物模型) 肝脏的 RNA-seq 数据集并筛选了差异表达的 lncRNAs, 发现了 15 个在 db/db 小鼠肝脏中表达失调的 lncRNAs; 功能分析显示, 这些 lncRNAs 邻近的基因与脂质代谢有关, 其中 Gm10680 在 db/db 小鼠肝脏中表达高度上调。Gm10680 由 APOA4 的反义链转录而来, 因此被命名为 APOA4-AS。他们发现 APOA4-AS 通过与 mRNA 稳定蛋白 HuR 直接结合来调控 APOA4

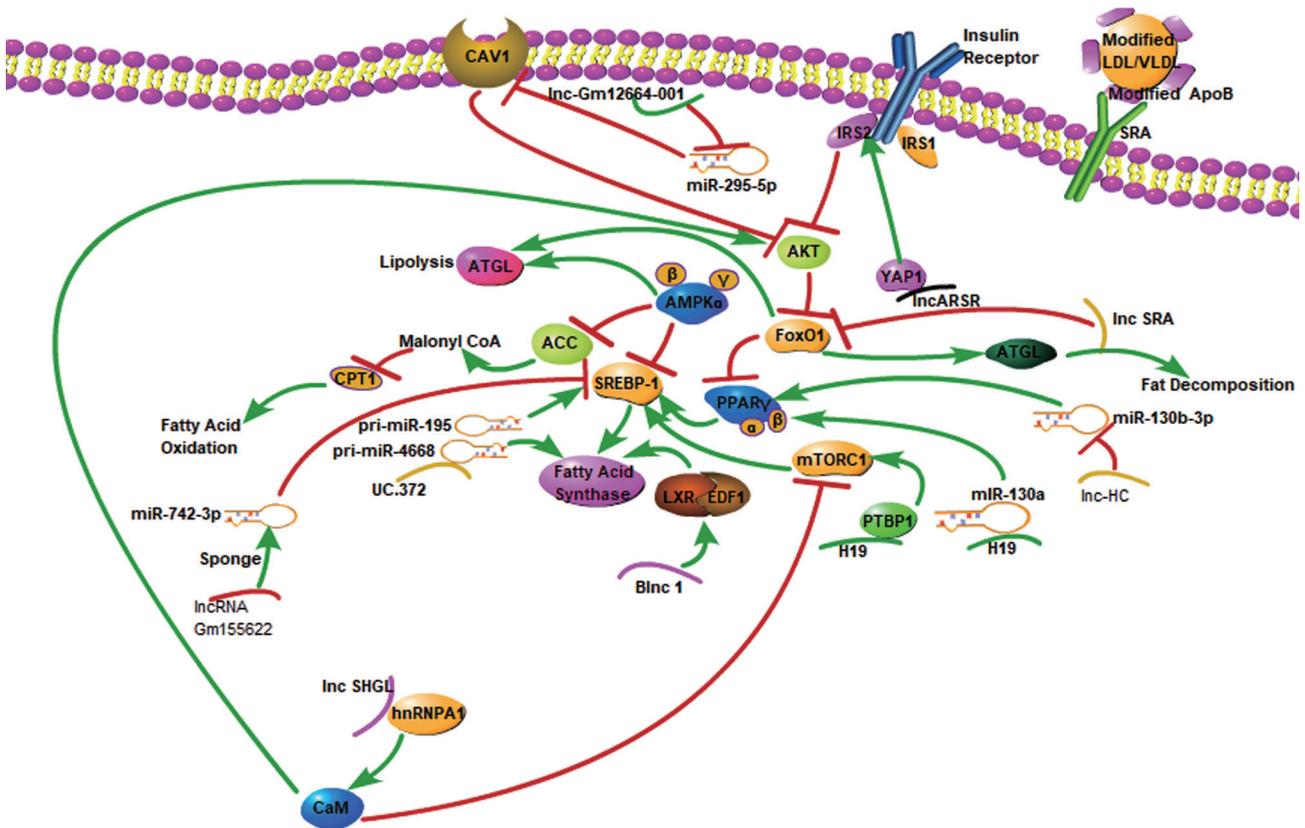


图1 LncRNAs调控脂质代谢的机制

的表达, 特异性敲除 APOA4-AS 能够下调 APOA4 的表达, 并降低血浆 TG 和 TC 水平。

目前已发现的调控脂质代谢的 lncRNAs 分子及可能的调控机制总结见图 1、表 1。

4 总结与展望

截至目前, NAFLD 的病理生理机制尚未完全阐明, 临床上仍缺乏有效而特异的治疗药物。因此, 深入揭示 NAFLD 发病机制并寻找潜在的干预靶标具有重要的临床意义。

近十年来, lncRNAs 在各种疾病发生发展中的调控作用颇受关注, lncRNAs 作为癌症进展和预后标志物的研究相对成熟, 而在 NAFLD 等非肿瘤性疾病中, lncRNAs 作为疾病进展标志物和治疗靶点的研究尚处于起步阶段。从目前的研究来看, lncRNAs 已被证明在转录和转录后基因调控方面发挥多种作用, 以多种方式调控脂质代谢的多条通路:

介导某个既定脂质代谢通路来调控脂质代谢; 直接靶向脂质代谢相关蛋白, 调控 NAFLD 的发展; 作为分子海绵, 作用于 microRNA 及相关靶基因, 进而影响 NAFLD 进程。因此, lncRNAs 有望成为治疗 NAFLD 的新靶点。基于 mRNAs 和 lncRNAs 治疗动脉硬化闭塞症 (ASO) 的临床试验正在积极进行中。米泊美生钠 (Mipomersen sodium), 一种 ApoB 的反义寡核苷酸, 已获得美国食品药品监督管理局的批准, 用于治疗家族性高胆固醇血症。随着 lncRNAs 的奥秘不断被揭开, 以及针对组织特异性非编码 RNA 治疗工具的不断改进, 以 RNA 为基础的疗法在脂质代谢及其他疾病的治疗方面显示了广阔的前景。

本文总结了多种 lncRNAs 在调节脂质代谢中的新进展, 探究了 lncRNAs 对 NAFLD 的调控作用及机制, 以期为 NAFLD 的预防和治疗提供新的靶点。

表1 调控脂质代谢的lncRNAs

| 调控方式 | LncRNA | 作用靶点 | 作用机制 | 参考文献 | |
|--------------------|-------------------|--|------------------------|----------|---------|
| 促进脂质沉积 | uc.372 | miR-195/miR-4668 | 促进脂质从头合成、摄取 | [18] | |
| | Blnc1 | Ucp1、Cox7a1、PPAR α 、Ebf2/SREBP-1c | 促进棕色脂肪分化, 促进脂质从头合成 | [18-22] | |
| | LncARSR | IRS2/AKT | 促进脂质从头合成 | [24-28] | |
| | H19 | MLXIL、mTORC1/PPAR γ | 促进脂质从头合成 | [29-35] | |
| | SRA | p38 MAPK、JNK/ATGL | 促进胰岛素信号转导, 抑制脂质分解 | [37-40] | |
| | LncRNA FTX | KCs/PPAR α | 诱导M1的极化, 促进脂质合成 | [41-42] | |
| | LncRNA Gm15622 | miR-742-3p | 促进脂质合成 | [43] | |
| | LncRNA-uc007gqg.1 | GRP94 | 诱导内质网应激 | [44] | |
| | LncLSTR | TDP-43 | 增强ApoC2的表达, 提高肝脏TG清除率 | [46] | |
| | APOA1-AS | APOA1 | 促进肝脏分泌TG | [54] | |
| | APOA4-AS | APOA4 | 促进肝脏分泌TG | [55] | |
| | 抑制脂质沉积 | Lnc-HC | miR-130b-3p | 抑制脂质从头合成 | [47-48] |
| | | LncRNA SHGL | PI3K/AKT、mTOR/SREBP-1C | 抑制脂质从头合成 | [49] |
| LncRNA Gm12664-001 | | miR-295-5p、CAV1 | 抑制脂质累积 | [50] | |

[参 考 文 献]

- [1] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15: 11-20
- [2] Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6: 578-88
- [3] Svegliati-Baroni G, Patrício B, Lioci G, et al. Gut-pancreas-liver axis as a target for treatment of NAFLD/NASH. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 5820
- [4] Ji Y, Yin Y, Li Z, et al. Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*, 2019, 11: 1712-56
- [5] Slack FJ, Chinnaiyan AM. The role of non-coding RNAs in oncology. *Cell*, 2019, 179: 1033-55
- [6] Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Prog Lipid Res*, 2013, 52: 175-91
- [7] Shum M, Ngo J, Liesa M, et al. Mitochondrial oxidative function in NAFLD: friend or foe? *Mol Metab*, 2020, 50:

- 101134
- [8] Wang YH, Viscarra J, Kim SJ, et al. Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16: 678-89
- [9] Chen C, Cui QM, Zhang X, et al. Long non-coding RNAs regulation in adipogenesis and lipid metabolism: emerging insights in obesity. *Cell Signal*, 2018, 51: 47-58
- [10] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell*, 2007, 129: 1311-23
- [11] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function. *J Cell Biol*, 2021, 220: 1-17
- [12] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell*, 2018, 172: 393-407
- [13] Kung JTY, Colognori D, Lee JT. Long noncoding RNAs: past, present, and future. *Genetics*, 2013, 193: 651-69
- [14] Chen Z. Progress and prospects of long noncoding RNAs in lipid homeostasis. *Mol Metab*, 2016, 5: 164-70
- [15] Solingen CV, Scacalossi KR, Moore KJ. Long noncoding RNAs in lipid metabolism. *Cur Opin Lipidol*, 2018, 29: 224-32
- [16] Habic A, Mattick JS, Calin GA, et al. Genetic variations of ultraconserved elements in the human genome. *OMICS*, 2019, 23: 549-59
- [17] Fiorenzano A, Pascale E, Gagliardi M, et al. An ultraconserved element containing lncRNA preserves transcriptional dynamics and maintains ESC self-renewal. *Stem Cell Reports*, 2018, 10: 1102-14
- [18] Guo J, Fang W, Sun L, et al. Ultraconserved element uc.372 drives hepatic lipid accumulation by suppressing miR-195/miR4668 maturation. *Nat Commun*, 2018, 9: 612-27
- [19] Zhao XY, Li S, Wang GX, et al. A long noncoding RNA transcriptional regulatory circuit drives thermogenic adipocyte differentiation. *Mol Cell*, 2014, 55: 372-82
- [20] Mi L, Zhao X, Li S, et al. Conserved function of the long noncoding RNA Blnc1 in brown adipocyte differentiation. *Mol Metab*, 2017, 6: 101-10
- [21] Bovenga F, Sabba C, Moschetta A. Uncoupling nuclear receptor LXR and cholesterol metabolism in cancer. *Cell Metab*, 2015, 21: 517-26
- [22] Li S, Mi L, Yu L, et al. Zbtb7b engages the long noncoding RNA Blnc1 to drive brown and beige fat development and thermogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: 7111-20
- [23] Qu L, Ding J, Chen C, et al. Exosome-transmitted lncARSR promotes sunitinib resistance in renal cancer by acting as a competing endogenous RNA. *Cancer Cell*, 2016, 29: 653-68
- [24] Chi Y, Gong Z, Xin H, et al. Long noncoding RNA lncARSR promotes nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma by promoting YAP1 and activating the IRS2/AKT pathway. *J Transl Med*, 2020, 18: 126-37
- [25] 许名东, 李丽华, 李晚泉, 等. 半乳糖凝集素-3通过lncARSR影响小鼠冠状动脉粥样硬化易损斑块稳定的机制. *南方医科大学学报*, 2021, 41: 1067-72
- [26] Wali JA, Jarzebska N, Raubenheimer D, et al. Cardio-metabolic effects of high-fat diets and their underlying mechanisms--a narrative review. *Nutrients*, 2020, 12: 1505-53
- [27] Zhao X, Xiong X, Liu T, et al. Long noncoding RNA licensing of obesity-linked hepatic lipogenesis and NAFLD pathogenesis. *Nat Commun*, 2018, 9: 2968-3020
- [28] Li S, Zhu K, Liu L, et al. lncARSR sponges miR-34a-5p to promote colorectal cancer invasion and metastasis via hexokinase-1-mediated glycolysis. *Cancer Sci*, 2020, 111: 3938-52
- [29] Pope C, Mishra S, Russell J, et al. Targeting H19, an imprinted long non-coding RNA, in hepatic functions and liver diseases. *Diseases*, 2017, 5: 11-60
- [30] Shi X, Wei Y, Li H, et al. Long non-coding RNA H19 in atherosclerosis: what role? *Mol Med*, 2020, 26: 72-112
- [31] Liu C, Yang Z, Wu J, et al. lncRNA H19 interacts with polypyrimidine tract-binding protein 1 to reprogram hepatic lipid homeostasis. *Hepatology*, 2018, 67: 1768-83
- [32] Wang H, Cao Y, Shu L, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) H19 induces hepatic steatosis through activating MLXIPL and mTORC1 networks in hepatocytes. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 1399-412
- [33] Kumar DP, Caffrey R, Marionaux J, et al. The PPAR α/γ agonist saroglitazar improves insulin resistance and steatohepatitis in a diet induced animal model of nonalcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*, 2020, 10: 9330-60
- [34] Xie Z, Gao G, Wang H, et al. Dehydroabietic acid alleviates high fat diet-induced insulin resistance and hepatic steatosis through dual activation of PPAR- γ and PPAR- α . *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110155
- [35] Liu J, Tang T, Wang G, et al. lncRNA-H19 promotes hepatic lipogenesis by directly regulating miR-130a/PPAR γ axis in non-alcoholic fatty liver disease. *Biosci Rep*, 2019, 39: 1722-49
- [36] Crucet M, Wüst SJA, Spielmann P, et al. Hypoxia enhances lipid uptake in macrophages: role of the scavenger receptors Lox1, SRA, and CD36. *Atherosclerosis*, 2013, 229: 110-7
- [37] Cheng C, Zheng E, Yu B, et al. Recognition of lipoproteins by scavenger receptor class A members. *J Biol Chem*, 2021, 297: 100948-90
- [38] Liu S, Sheng L, Miao H, et al. SRA gene knockout protects against diet-induced obesity and improves glucose tolerance. *J Biol Chem*, 2014, 289: 13000-9
- [39] Liu S, Xu R, Gerin I, et al. SRA regulates adipogenesis by modulating p38/JNK phosphorylation and stimulating insulin receptor gene expression and downstream signaling. *PLoS One*, 2014, 9: e95416-42
- [40] Chen G, Yu D, Nian X, et al. lncRNA SRA promotes hepatic steatosis through repressing the expression of adipose triglyceride lipase (ATGL). *Sci Rep*, 2016, 6: 35531-59

- [41] Li X, Zhao Q, Qi J, et al. LncRNA Ftx promotes aerobic glycolysis and tumor progression through the PPAR γ pathway in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 2018, 53: 551-66
- [42] Wu H, Zhong Z, Wang A, et al. LncRNA FTX represses the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocellular carcinoma via regulating the M1/M2 polarization of Kupffer cells. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 266-89
- [43] Ma M, Duan R, Shen L, et al. The lncRNA Gm15622 stimulates SREBP-1c expression and hepatic lipid accumulation by sponging the miR-742-3p in mice. *J Lipid Res*, 2020, 61: 1052-64
- [44] 袁静, 朱雪萍. lncRNA-uc007gqg.1在非酒精性脂肪肝中的表达规律. *东南大学学报(医学版)*, 2019, 38: 6-13
- [45] Zou Y, Qi Z. Understanding the role of exercise in nonalcoholic fatty liver disease: ERS-linked molecular pathways. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 6412916
- [46] Li P, Ruan X, Yang L, et al. A liver-enriched long non-coding RNA, lncLSTR, regulates systemic lipid metabolism in mice. *Cell Metab*, 2015, 21: 455-67
- [47] Lan X, Yan J, Ren J, et al. A novel long noncoding RNA lnc-HC binds hnRNPA₂B₁ to regulate expressions of Cyp7a1 and Abca1 in hepatocytic cholesterol metabolism. *Hepatology*, 2016, 64: 58-72
- [48] Lan X, Wu L, Wu N, et al. Long noncoding RNA lnc-HC regulates PPAR γ -mediated hepatic lipid metabolism through miR-130b-3p. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 954-65
- [49] Wang J, Yang W, Chen Z, et al. Long noncoding RNA lncSHGL recruits hnRNPA1 to suppress hepatic gluconeogenesis and lipogenesis. *Diabetes*, 2018, 67: 581-93
- [50] Zhang Q, Wang J, Li H, et al. LncRNA Gm12664-001 ameliorates nonalcoholic fatty liver through modulating miR-295-5p and CAV1 expression. *Nutr Metab*, 2020, 17: 13-36
- [51] Nwosu ZC, Ebert MP, Dooley S, et al. Caveolin-1 in the regulation of cell metabolism: a cancer perspective. *Mol Cancer*, 2016, 15: 71-113
- [52] Han M, Piorońska W, Wang S, et al. Hepatocyte caveolin-1 modulates metabolic gene profiles and functions in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 104-36
- [53] Takeda M, Sakaguchi T, Hiraide T, et al. Role of caveolin-1 in hepatocellular carcinoma arising from non-alcoholic fatty liver disease. *Cancer Sci*, 2018, 109: 2401-11
- [54] Halley P, Kadakkuzha BM, Faghihi MA, et al. Regulation of the apolipoprotein gene cluster by a long noncoding RNA. *Cell Rep*, 2014, 6: 222-30
- [55] Qin W, Li X, Xie L, et al. A long non-coding RNA, APOA4-AS, regulates APOA4 expression depending on HuR in mice. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44: 6423-33