

- 11 Yang Y, Jia Y, Ning Y, *et al.* TAK1 – AMPK pathway in macrophages regulates hypothyroid atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(3): 599 – 612
- 12 Almanza A, Carlesso A, Chintia C, *et al.* Endoplasmic reticulum stress signalling – from basic mechanisms to clinical applications [J]. *FEBS J*, 2019, 286(2): 241 – 278
- 13 Duan X, Zhou Y, Teng X, *et al.* Endoplasmic reticulum stress – mediated apoptosis is activated in vascular calcification [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 387(4): 694 – 699
- 14 Li KX, Du Q, Wang HP, *et al.* Death – associated protein kinase 3 deficiency alleviates vascular calcification via AMPK – mediated inhibition of endoplasmic reticulum stress [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 90 – 98
- 15 Xiong W, Fei M, Wu C, *et al.* Atorvastatin inhibits endoplasmic reticulum stress through AMPK signaling pathway in atherosclerosis in mice [J]. *Exp Therapeut Med*, 2020, 19(3): 2266 – 2272
- 16 Liu C, Lin JD. PGC – 1 coactivators in the control of energy metabolism [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2011, 43(4): 248 – 257
- 17 Kadlec AO, Chabowski DS, Ait – Aissa K, *et al.* Role of PGC – 1 α in Vascular Regulation: Implications for Atherosclerosis [J]. *Arteriosclero Thrombosi Vasc Biol*, 2016, 36(8): 1467 – 1474
- 18 Feng H, Wang JY, Yu B, *et al.* Peroxisome proliferator – activated receptor – γ coactivator – 1 α inhibits vascular calcification through sir-tuin 3 – mediated reduction of mitochondrial oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 31(1): 75 – 91
- 19 Tsai KL, Hung CH, Chan SH, *et al.* Chlorogenic acid protects a-against oxLDL – induced oxidative damage and mitochondrial dysfunction by modulating SIRT1 in endothelial cells [J]. *Mol Nut Food Res*, 2018, 62(11): 170 – 228
- 20 Guo Y, Fan Y, Zhang J, *et al.* Peroxisome proliferator – activated re-ceptor γ coactivator 1 β (PGC – 1 β) protein attenuates vascular lesion formation by inhibition of chromatin loading of minichromosome main-tenance complex in smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(7): 4625 – 4636
- 21 Liu L, Zeng P, Yang X, *et al.* Inhibition of vascular calcification [J]. *Arterioscleros, Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(10): 2382 – 2395
- 22 Cai Z, Ding Y, Zhang M, *et al.* Ablation of adenosine monophos-phate – activated protein kinase α 1 in vascular smooth muscle cells promotes diet – induced atherosclerotic calcification in vivo [J]. *Circulat Res*, 2016, 119(3): 422 – 433
- 23 Rogers MA, Maldonado N, Hutcheson JD, *et al.* Dynamin – related protein 1 inhibition attenuates cardiovascular calcification in the pres-ence of oxidative stress [J]. *Circulat Rese*, 2017, 121(3): 220 – 233
- 24 Wang Q, Zhang M, Torres G, *et al.* Metformin suppresses diabetes – accelerated atherosclerosis via the inhibition of Drp1 – mediated mito-chondrial fission [J]. *Diabetes*, 2017, 66(1): 193 – 205
- 25 Chen WR, Zhou YJ, Sha Y, *et al.* Melatonin attenuates vascular cal-cification by inhibiting mitochondria fission via an AMPK/Drp1 sig-nalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11): 6043 – 6054
- 26 Szasz T, Bomfim GF, Webb RC. The influence of perivascular adi-pose tissue on vascular homeostasis [J]. *Vasc Health Risk Manage*, 2013, 9: 105 – 116
- 27 Lin S, Li X, Zhang J, *et al.* Omentin – 1: protective impact on is-chemic stroke via ameliorating atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 517: 31 – 40

(收稿日期: 2021 – 10 – 30)

(修回日期: 2021 – 11 – 10)

lncRNA 在肝脏炎症性疾病中作用及其机制的研究进展

王雅芝 申元英 郭 乐

摘 要 长非编码 RNA(lncRNA)是一种长度大于 200nt 的非编码 RNA,在细胞增殖、分化和凋亡等生物学过程中起着重要作用。肝脏炎症性疾病的发生率逐年上升,其诱因复杂且发病机制尚未阐明,临床迫切需要明确其作用机制以找到更有效的治疗靶点与药物。目前已发现 lncRNA 在包括病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝、肝纤维化等肝脏疾病中呈差异性表达,可能的调节机制是通过调控下游基因的表达和信号通路的激活,从而参与疾病的发生、发展。通过综述 lncRNA 参与肝脏炎症性疾病发生、发展的调控机制及靶向机制等方面的研究进展,预测 lncRNA 作用新靶点,为肝脏炎症性疾病的研究和防治提供研究基础和新思路。

关键词 长链非编码 RNA 肝脏 炎症性疾病

中图分类号 R364.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.03.032

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81960371);云南省科技厅青年项目(202001AU070014)

作者单位:671000 大理大学基础医学院

通信作者:郭乐,博士,副教授,电子信箱:guole0622@126.com

肝脏是新陈代谢、免疫、消化和解毒的重要器官,各种损伤肝脏的因素如微生物代谢物、脂代谢异常、药物、酗酒、病毒、自身免疫等,均会造成肝脏炎症损伤,甚至进一步发展为肝硬化、肝纤维化、肝癌等。近年来,肝病引起的发生率和病死率急剧上升,对于肝脏炎症性疾病发病机制的研究越来越重要。

lncRNA 是无蛋白编码能力的非编码 RNA(ncRNAs)的一个亚类,仅以 RNA 的形式在多层面调控基因的表达,是影响多种分子行为的关键性分子,例如基因表达、细胞分化、细胞凋亡以及各类疾病(如炎症、肿瘤)。对于 lncRNA 对炎症反应调控作用的研究,为临床诊断及治疗肝脏炎症性疾病提供了新思路。本文就 lncRNA 与肝脏炎症性疾病发病机制的关系、lncRNA 参与肝脏炎症性疾病发展的调节机制及靶向机制等方面的研究进展做一综述。

一、lncRNA 的概述

lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸、缺少完整开放阅读框、不具备编码蛋白能力的非编码 RNA,结构与 mRNA 类似,具有组织特异性和时空表达特异性,启动子可结合转录因子,主要定位于真核细胞的细胞核和细胞质^[1,2]。目前,lncRNA 的起源并不明确,可能来源有:由编码蛋白质的基因突变产生^[2];由多个彼此分开、未经转录的基因序列重组产生;由 lncRNA 序列中相邻的结构单元重复,使转录本增长所产生;由反转录过程中非编码基因复制产生;含转录起始位点的转座元件插入到基因组而产生。

近年来,随着高通量测序技术的应用和发展,生物体中 lncRNA 仍在不断被发现,对于 lncRNA 的生物学分类标准也在不断更新,主要包括其在基因组的位置、对 DNA 序列的影响等^[3]。研究表明,lncRNA 广泛参与多种重要的病理生理调控过程,主要包括:细胞增殖、分化、染色质修饰、转录激活、翻译调控、转录干扰、核内运输等^[4]。其参与机体生物学过程中基因表达调控的作用模式有:信号、诱饵、引导、支架、变构修饰、共激活或共抑制因子等,这些功能机制在肝脏炎症性疾病中也得到了验证。lncRNA MEG3 被证明可作为引导 RNA 的“支架”分子调控胆汁淤积性肝损伤的疾病发展,MEG3 作为支架将 RNA 结合蛋白多聚嘧啶区结合蛋白 1(polypyrimidine tract binding protein 1,PTBP1)招募到小异质二聚体伴侣(small heterodimer partner,SHP)mRNA 中,从而破坏 SHP 的稳定性,导致胆汁淤积加重,而 SHP 反过来以反馈调节的方式抑制 cAMP 反应元件结合蛋白(cy-

clie-AMP response element binding protein,CREB)对 MEG3 启动子的反式激活来抑制 MEG3 基因的转录^[5]。

另有研究提出一种新的关于“竞争内源性 RNA”的调控网络,将 lncRNA 与微小 RNA(miRNA)和 mRNA 联系起来。机制上,lncRNAs 由于含与靶 mRNA 类似的 miRNA 应答元件(miRNA response elements,MREs),通过与 miRNA 竞争性结合抑制其活性,从而抑制 miRNA 与靶 mRNA 转录本上互补序列的结合,最终降低了靶 mRNA 的稳定性或限制了其翻译表达。内源性 lncRNA 海绵的概念最近被认为与肝癌的进展有关。据报道,lncRNA HULC 是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma,HCC)中上调率最高的基因之一。Wang 等^[6]研究发现 CREB 参与了 HULC 的上调。他们还证明 HULC 通过 ceRNA 功能抑制 miR-372 活性,这导致其下游靶基因的去抑制,进而诱导 CREB 的磷酸化和激活。此外,越来越多的研究验证了多种 lncRNA 通过这一调控机制在肝脏炎症性疾病的发生、发展中发挥了重要作用。

二、lncRNA 与肝脏炎症性疾病的关系

对于 lncRNA 在肝脏方面的研究随着基因芯片、高通量测序等技术的不断发展逐渐深入。在肝脏中最先被鉴定和研究的 lncRNA 为 H19 和 XIST,随后又发现了其他两种新型 lncRNA:MEG3 和 MALAT-1,MEG3 已经被证明是 HCC 中的肿瘤抑制基因,而 MALAT-1 在 HCC 发展中具有致癌作用。除此之外,还有大量的 lncRNA 被证明与肝脏疾病有关,下文根据不同的疾病分类,综合分析 lncRNA 与肝脏炎症性疾病的关系。随着越来越多的研究表明,lncRNA 可能通过调节多个基因的表达和信号通路的激活进而影响疾病的发生、发展,可能成为治疗或诊断肝脏炎症性疾病很有前景的生物学标志物。

1. lncRNA 与脓毒症诱导肝损伤的关系:脓毒症是一种由感染、创伤或毒素引起的宿主免疫反应失调,肝脏易受脓毒症侵袭,急性肝损伤发生于脓毒症的任何阶段^[7]。其特征是宿主对感染(或病原体产物)的全身炎症反应失控,导致器官功能障碍,甚至导致休克,病死率高达 20%~50%。脓毒症中的炎症反应依赖单核-吞噬细胞(肝脏中的库普弗细胞)中 Toll 样受体(toll-like receptors,TLRs)的激活,这对脓毒症和脓毒症相关肝损伤的发病机制至关重要。有研究在脓毒症肝损伤患者中发现 lncRNA NEAT1 表达水平上调,NEAT1 竞争性地与 Let-7a 结合,并从

Let-7a 释放 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4), 然后释放的 TLR4 被激活并刺激下游信号, 导致严重的炎症反应和随后的肝脏损伤^[8]。Li 等^[9]通过建立脓毒症大鼠模型检测到肝组织和肝细胞中 lncRNA CRNDE 的表达水平呈显著降低, 并证明了 CRNDE 可作为 miR-126-5p 的“分子海绵”与 miR-126-5p 结合并降低其表达, 进而抑制脓毒症大鼠肝组织中促炎性细胞因子的表达、促进抑凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 (b-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达, 从而改善大鼠脓毒症肝损伤。干预 lncRNA 的表达可能通过调控炎症通路相关受体的激活, 调节炎性因子或凋亡相关蛋白的表达从而缓解脓毒症引起肝损伤的炎症反应。这一干预过程还存在 miRNAs 参与, 提示 lncRNA 靶向 miRNA/mRNAs 调节基因表达的“竞争内源性 RNA”网络是脓毒症诱导的肝损伤发生和发展的关键调控网络。

2. lncRNA 与药物毒性肝损伤的关系: 肝脏是外源性药物进入人体后的解毒通道, 药物性肝损伤是肝脏疾病的主要原因, 其发病机制包括肝细胞损伤、纤维化、凋亡、坏死等多个病理过程。目前已有的研究主要关于对乙酰氨基酚 (acetamidophenol, APAP), 对乙酰氨基酚是一种非处方药, 常用于退热镇痛, 但使用过量可导致严重肝损伤甚至急性肝衰竭^[10]。在 Pei 等^[11]研究中, 检测到 APAP 引起的肝损伤 (AILI) 小鼠模型中, 血清 lncRNA KCNQ1OT1 下调, 并结合 HepaRG 细胞模型揭示调控机制可能是 KCNQ1OT1 作为 miR-122-5p 和 miR-122-5p“分子海绵”直接靶向肝羧酸酯酶 2 (carboxylesterases 2, CES2) 从而减轻了 APAP 诱导的谷丙转氨酶/谷草转氨酶活性升高、细胞凋亡和细胞增殖抑制作用。lncRNA NEAT1 可能通过调节 miRNA 参与 APAP 诱导的肝损伤过程^[12]。同样地, 在药物毒性肝损伤的研究中 lncRNA 也可作为“ceRNA”参与疾病进展的调控。

3. lncRNA 与胆汁淤积性肝损伤的关系: 胆汁酸 (bile acids, BAs) 在肝脏中合成, 可生理性促进肠道的消化和吸收功能, 在维持胆固醇稳态中发挥重要的生理作用, 当 BAs 代谢紊乱时则作为信号分子和炎症因子引起胆汁淤积性肝损伤, 目前对其发病机制的研究有限, 临床仍缺乏有效的治疗策略^[13]。肝巨噬细胞的活化是促进胆汁淤积性肝损伤的重要驱动力。外泌体是由几乎所有类型的细胞释放的重要的细胞外小泡, 有助于细胞间的通讯。在对胆汁淤积小鼠模型以及患者肝脏的研究中, 胆管细胞来源的外泌体

lncRNA H19 迅速被肝脏巨噬细胞——库普弗 (kuffer) 细胞吸收, 显著诱导库普弗细胞中 C-C 基序趋化因子配体 2 [chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL-2] 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 的表达和分泌, 增强了枯否细胞 M1 型的激活极化, 促进了骨髓源性巨噬细胞的募集和分化, H19 的表达水平与巨噬细胞激活、炎症细胞迁移和肝纤维化密切相关, 提示不同于前文中提到的 lncRNA MEG3 作为“支架”参与胆汁淤积肝损伤的加重, lncRNA 还可通过外泌体介导在胆汁淤积引起的肝损伤中发挥重要作用^[14]。

4. lncRNA 与肝缺血再灌注损伤的关系: 肝缺血再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤是指肝脏血供重建时引起的肝细胞功能障碍和损伤的现象, 缺血损伤不仅可引起直接的细胞损伤, 还可引起急性炎症反应, 进一步加重肝细胞损伤、器官功能障碍和衰竭。多项研究揭示了 lncRNA 在肝脏缺血性损伤发病机制中发挥着重要作用。Zhang 等^[15]研究证实, 缺氧/复氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 条件下人肝细胞中 lncRNA MALAT1 表达的升高。MALAT1 的抑制使 H/R 抑制细胞活力, 并抑制乳酸脱氢酶和丙二醛的释放, 拮抗 H/R 诱发的细胞凋亡和 caspase-3 活性。并揭示了 MALAT1 可能通过调节 HMGB1-TLR4 通路触发的细胞凋亡和炎症, 加重肝脏 I/R 损伤。研究表明敲除 Gm4419 可减轻 I/R 诱导的肝脏损伤, Gm4419 的靶向机制是通过 miR-455/SOX6 轴加速肝脏 I/R 损伤^[16]。lncRNA 在肝细胞中可能通过影响炎性信号通路发挥调节细胞增殖、凋亡的关键作用, 也提示进一步研究可能的方向, 为临床能否通过调控 lncRNA 治疗缺血性肝损伤或控制疾病进展提供了思路。

5. lncRNA 与病毒性肝炎的关系: 病毒性肝炎是由肝炎病毒感染引起的传染性疾病, 临床主要表现为肝脏炎症和坏死, 目前, lncRNA 与 HBV 和 HCV 的相关性研究较多, HBV 和 HCV 持续感染人类肝脏可导致慢性肝炎和肝硬化, 甚至发展为肝细胞癌, 因此, 对于从被感染的肝脏中消除相关肝炎病毒的抗病毒治疗及缓解炎症发展的研究具有重要意义。有研究发现, lncRNA-HEIH 和 lncRNA-HULC 在乙肝相关肝硬化及肝癌中具有重要意义^[17]。Chen 等^[18]研究发现, 慢性乙型肝炎患者血清 lncRNA MEG3 水平较健康对照组低, 与肝纤维化程度呈负相关, 但与肝炎病毒复制和肝功能无关。相反, Zhao 等^[19]研究发现 lncRNA

cRNA HOTTIP 能显著抑制乙肝病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg)、乙肝病毒 e 抗原 (hepatitis B virus e antigen, HBeAg) 的产生和 HBV 的复制。HOTTIP 通过激活下游因子同源盒基因 A13 (homeobox A13, HOXA13), 抑制 HBV 前基因组 RNA 和总 RNA 的产生以及 HBV 的复制, 而 HBV DNA 聚合酶通过结合并稳定 CREB1 mRNA, 促进蛋白质的翻译, 进而结合 HOTTIP 的调控元件, 促进其表达, 从而减弱 HBV 复制, 导致持续感染, 提示 lncRNA 抑制乙型肝炎炎症发生中涉及两种截然不同的机制: (1) 调节炎症反应及纤维化相关过程。(2) 抑制肝炎病毒及相关抗原的复制。对于这一方面的研究尚浅, 是否存在一种 lncRNA 可同时参与两条途径来抑制炎症的发生、发展是一个可能的研究方向。此外, Liu 等^[20]研究表明, lncRNA IFI6 可调节机体 HCV 感染中抗病毒先天免疫, 通过其空间域启动子激活和组蛋白修饰发挥其调控功能调节 HCV 感染。

6. lncRNA 与代谢相关脂肪性肝病及酒精性肝病的关系: 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic - dysfunction - associated fatty liver disease, MAFLD) 是由肝脏甘油三酯等脂质异常积累及炎症介质的刺激引起的一类常见的肝脏炎症性疾病, 酒精性肝病 (alcoholic liver diseases, ALDs) 是由大量乙醇引起的肝损伤引起的一系列常见并发症。近年来有许多研究发现“ceRNA”机制在 lncRNA 调控 MAFLD 及 ALDs 的进展中发挥着重要作用, 研究表明 lncRNA NEAT1 表达上调, 可能通过海绵 miR - 146a - 5p 促进肝脏脂质积聚、通过 miR - 506/GLI3 轴调控纤维化、炎症反应和脂质代谢^[21]。此外, 有研究组揭示了 H19 海绵 miR - 130a 激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator - activated receptor γ , PPAR γ) 信号, 促进肝细胞脂肪变性、甘油三酯分泌, 促进 PPAR γ 等脂肪性肝病相关基因的表达^[22]。Zhou 等^[23]研究发现, lncRNA Gm5091 可通过海绵介导 miR - 27b/23b/24 缓解小鼠酒精性肝纤维化。Ye 等^[24]研究发现, NEAT1 可负调 miR - 129 - 5p 靶向 SOCS2 促进酒精性肝炎中脂代谢和炎症反应。

三、展望

lncRNA 与多种肝脏炎症性疾病密切相关, 同一种肝脏炎症性疾病也存在多种 lncRNA 参与, 肝脏炎症性疾病发病机制复杂且影响因素较多, 而许多 lncRNA 的功能尚不明确, lncRNA 与肝脏炎症性疾病关系的研究空间仍然很大。众多研究表明干预 lncRNA

的表达可能通过多种分子机制影响炎症的发生、发展, 包括通过与 miRNA 密切相关的“竞争内源性 RNA”调控机制、通过 RNA 结合蛋白直接作用于 mRNA 调控翻译水平的基因表达、通过组蛋白甲基化修饰调控靶基因的表达等潜在机制, lncRNA 调控肝脏炎症性疾病发生、发展的潜在机制研究仍十分有限, 提示对于不同分子机制的研究亟待完善。建立 lncRNA 基础治疗的主要干预机制包括过表达下调的 lncRNA 和敲低上调的 lncRNA, 但如何保证干预 lncRNA 后其作用的下游靶标与目标疾病相关仍未知。未来的研究应致力于寻找将 lncRNA 准确导入体内的方法并深入研究其干预疾病的潜在机制; 准确鉴定 lncRNA 的靶标, 使导入体内的 lncRNA 作用于特定的与肝脏炎症性疾病发生、发展相关的靶标。

参考文献

- Briata P, Gherzi R. Long non - coding RNA - ribonucleoprotein networks in the post - transcriptional control of gene expression[J]. Non-coding RNA, 2020, 6(3): 40
- Palazzo AF, Koonin EV. Functional long non - coding RNAs evolve from Junk Transcripts[J]. Cell, 2020, 183(5): 1151 - 1161
- Ma L, Bajic VB, Zhang Z. On the classification of long non - coding RNAs[J]. RNA Biol, 2014, 10(6): 924 - 933
- Yao RW, Wang Y, Chen LL. Cellular functions of long noncoding RNAs[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(5): 542 - 551
- Zhang L, Yang Z, Trotter J, et al. Long noncoding RNA MEG3 induces cholestatic liver injury by interaction with PTBP1 to facilitate shp mRNA decay[J]. Hepatology, 2016, 65(2): 604 - 615
- 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
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis - 3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801
- Zhang C, Niu F. LncRNA NEAT1 promotes inflammatory response in sepsis - induced liver injury via the Let - 7a/TLR4 axis[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105731
- Li Y, Song J, Xie Z, et al. Long noncoding RNA colorectal neoplasia differentially expressed alleviates sepsis - induced liver injury via regulating miR - 126 - 5p[J]. IUBMB Life, 2020, 72(3): 440 - 451
- Yan M, Huo Y, Yin S, et al. Mechanisms of acetaminophen - induced liver injury and its implications for therapeutic interventions [J]. Redox Biol, 2018, 17: 274 - 283
- Pei J, Sun X, Yang G, et al. LncRNA KCNQ1OT1 ameliorates the liver injury induced by acetaminophen through the regulation of miR - 122 - 5p/CES2 axis [J]. Mol Cell Biochem, 2020, 475(1 - 2): 107 - 118
- 赵杰. LncRNA NEAT1 缺乏增加对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤的机制研究[J]. 肝脏, 2019; 1393 - 1395, 1486

- 13 Li M, Cai S, Boyer JL. Mechanisms of bile acid mediated inflammation in the liver[J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 56: 45 – 53
- 14 Li X, Liu R, Wang Y, *et al*. Cholangiocyte – derived exosomal lncRNA H19 promotes macrophage activation and hepatic inflammation under cholestatic conditions[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 190
- 15 Zhang Y, Zhang H, Zhang Z, *et al*. lncRNA MALAT1 cessation antagonizes hypoxia/reoxygenation injury in hepatocytes by inhibiting apoptosis and inflammation via the HMGB1 – TLR4 axis[J]. *Mol Immunol*, 2019, 112: 22 – 29
- 16 Ying JD, Zhou XH, Ruan Y, *et al*. lncRNA Gm4419 induced cell apoptosis in hepatic ischemia/reperfusion injury via regulating miR – 455/SOX6 axis[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 4(98): 474 – 483
- 17 马庆, 吕宗军. lncRNA – HEIH 和 lncRNA – HULC 与乙型肝炎相关性肝病的相关性[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(23): 2863 – 2866
- 18 Chen M, Wang X, Sun Z, *et al*. Diagnostic value of lncRNA – MEG3 as a serum biomarker in patients with hepatitis B complicated with liver fibrosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(10): 4360 – 4367
- 19 Zhao X, Fan H, Chen X, *et al*. Hepatitis B virus dna polymerase restrains viral replication through the CREB1/HOXA distal transcript antisense RNA homeobox A13 axis[J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 503 – 519
- 20 Liu X, Duan X, Holmes JA, *et al*. A long noncoding RNA regulates hepatitis C virus infection through interferon alpha – inducible protein 6[J]. *Hepatology*, 2019, 69(3): 1004 – 1019
- 21 Jin SS, Lin XF, Zheng JZ, *et al*. lncRNA NEAT1 regulates fibrosis and inflammatory response induced by nonalcoholic fatty liver by regulating miR – 506/GLI3[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2019, 30(3): 98 – 106
- 22 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 [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(7): BSR20181722
- 23 Zhou B, Yuan W, Li X. lncRNA Gm5091 alleviates alcoholic hepatic fibrosis by sponging miR – 27b/23b/24 in mice[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(10): 1330 – 1339
- 24 Ye J, Lin Y, Yu Y, *et al*. lncRNA NEAT1/microRNA – 129 – 5p/SOCS2 axis regulates liver fibrosis in alcoholic steatohepatitis[J]. *J Translat Med*, 2020, 18(1): 445

(收稿日期: 2021 – 11 – 01)

(修回日期: 2021 – 11 – 03)

中药成分在器官保存液中的应用 及作用机制的研究进展

钟郁佳 王 成

摘 要 本文综述了近年来中药有效成分在器官保存液中的研究进展。低温保存中,器官保存液中添加中药能够从抗氧化应激、拮抗钙超载、抑制细胞凋亡、抗炎等各个途径减轻缺血再灌注损伤,从而延长器官的保存时间并提高低温保存的质量。随着器官移植的广泛开展及中药的进一步开发,与中药相关的改良保存液必将成为我国医学移植领域中的一大特色和优势。

关键词 器官保存液;缺血再灌注损伤;中药

中图分类号 R28

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.03.033

低温保存技术是目前临床应用最广泛的器官保存方式。低温可以使离体器官维持较低的新陈代谢水平。然而,长期低温会导致三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)耗竭、Ca²⁺ 稳态失调、线粒体紊乱以及活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高等,对细胞生存活力产生有害影响^[1]。此外,低温保存不能防止再灌注时发生的永久性损伤,即所谓的缺

血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)。尽管存在潜在的损伤,低温保存技术目前仍是临床器官移植保存的首选方法,器官保存液是低温保存过程中无法绕开的一环^[2]。研究证实,低温保存时保存液在改变冷缺血期间的生化变化,降低 IRI,延长离体器官保存时间及维持器官功能等方面具有重要作用^[3]。目前临床上常用的器官保存液有 Euro – Collins 液(EC 液)、组氨酸 – 色氨酸 – 酮戊二酸盐液(HTK 液)、威斯康星大学溶液(UW 液)等^[4]。尽管其极大地改善了器官的低温保存,但它只是减缓了体外缺血和缺氧损伤,还不能彻底解决保存后器官功能

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81960824)

作者单位:519100 遵义医科大学第五附属(珠海)医院

通信作者:王成,博士,副主任医师,硕士研究生导师,电子信箱:

906090860@qq.com