

LncRNA 调控肝脏疾病中信号转导通路的研究进展

刘丽¹, 张倩文¹, 农程¹, 张曦¹, 徐小婷¹, Mohammed Ismail¹, 肖莉², 江振洲^{1,3},
张陆勇^{1,4}, 孙丽新^{1,3*}

(¹中国药科大学江苏省新药筛选重点实验室, 南京 210009; ²湖州师范学院生命科学学院, 湖州 313000; ³中国药科大学江苏省药物动力学研究与评价中心, 南京 210009; ⁴广东药科大学药学院新药筛选与药效学评价中心, 广州 510006)

摘要 肝脏疾病的发病率逐年上升, 由于肝脏疾病发病诱因复杂和发病机制尚未阐明, 治愈率不够理想, 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。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 作为一种长度超过 200 nt 的非编码 RNA, 是近年来肝脏疾病的研究热点。本文以肝脏疾病中主要的信号转导通路为主线, 对近年来 lncRNA 调控肝脏疾病相关信号通路的最新研究进展进行归纳总结, 详细阐述 lncRNA 通过调节肝脏疾病中关键的信号通路, 参与细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移等多种生理过程, 从而促进肝脏疾病的发生发展, 为肝脏疾病的机制研究提供新的思路, 为寻找治疗肝脏疾病的新靶点及生物标志物提供新的研究方向。

关键词 长链非编码 RNA; 肝脏疾病; 信号转导通路; 进展

中图分类号 R966 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2020)03-0277-10

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200304

引用本文 刘丽, 张倩文, 农程, 等. LncRNA 调控肝脏疾病中信号转导通路的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(3): 277-286.

Cite this article as: LIU Li, ZHANG Qianwen, NONG Cheng, et al. Research progress of lncRNA regulating signal transduction pathway in liver diseases[J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(3): 277-286.

Research progress of lncRNA regulating signal transduction pathway in liver diseases

LIU Li¹, ZHANG Qianwen¹, NONG Cheng¹, ZHANG Xi¹, XU Xiaoting¹, Ismail Mohammed¹, XIAO Li², JIANG Zhenzhou^{1,3}, ZHANG Luyong^{1,4}, SUN Lixin^{1,3*}

¹Jiangsu Key Laboratory of Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ²College of Life Sciences, Huzhou University, Huzhou 313000; ³Jiangsu Pharmacokinetic Research and Evaluation Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009; ⁴Center for Drug Screening and Pharmacodynamics Evaluation, School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract The incidence of liver disease is increasing year by year. Due to the complex predisposing factors and unclear pathogenesis of liver diseases, the cure rate is still not ideal, so it is urgent to clarify its mechanism to find more effective therapeutic targets and drugs. Long non-coding RNA (lncRNA), as a non-coding RNA with a length of more than 200 nt, is a research hotspot in liver diseases in recent years. Focusing on the main signal transduction pathways in liver diseases, this review mainly summarizes the latest research progress of lncRNA in regulating liver disease-related signaling pathways, and elaborates that lncRNAs participate in various physiological processes such as cell proliferation, apoptosis, invasion, and migration by regulating key signaling pathways in liver diseases, thereby promoting the occurrence and development of liver diseases. This review provides new ideas for studying the mechanism of liver diseases, and new directions for finding new targets and biomarkers for the treatment of liver diseases.

Key words long non-coding RNA; liver disease; signal transduction pathway; progress

收稿日期 2020-03-02 *通信作者 Tel: 1519599925 E-mail: slxcpu@126.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 81803784, No. 81573690)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 81803784, No. 81573690)

肝脏是人体最大的实质性脏器,具有多种功能,被称为“物质代谢中枢”、人体内最大的“化工厂”和“清洁剂”。肝脏是一个很容易受损的器官,各种损肝因素如病毒、酗酒、脂代谢异常、药物、自身免疫等,均会造成肝脏炎症损伤,这时肝内的物质代谢就会出现障碍,身体的多种功能也会受到影响,如果炎症持续发展就会发展为肝硬化、肝纤维化、肝癌等^[1]。肝脏疾病的发病率逐年上升,由于肝脏疾病复杂的发病诱因和尚未阐明的发病机制,治愈率仍不够理想,因此,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。近年来研究发现,lncRNA参与了众多肝脏疾病的发生发展,包括肝癌^[2]、肝纤维化^[3]、肝硬化^[4]、非酒精性脂肪性肝病^[5]等,并作为生物标记物在肝脏疾病的诊断与预后中发挥重要作用。目前研究发现lncRNA作用肝脏疾病的作用方式多样,包括通过调控各种信号通路从而参与细胞的增殖、凋亡、侵袭、迁移等多种生理过程^[6]。本文对近几年lncRNA调控肝脏疾病相关信号通路的研究进展进行归纳总结,为研究肝脏疾病的发生发展提供新思路,为寻找治疗肝脏疾病的新靶点及生物标志物提供新的研究方向。

1 lncRNA及其生物学功能

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一类长度大于200个核苷酸,缺少特异完整的开放阅读框、无蛋白质编码功能的RNA分子^[7]。同蛋白编码基因类似,lncRNA主要由Ⅱ型RNA聚合酶转录而来,具有独立的启动子、转录因子结合区、外显子及内含子。lncRNA具有较高的组织器官特异性和较低的序列保守性,可以通过多种机制在不同水平调节基因的表达。根据lncRNA在基因组中与蛋白质编码基因的相对位置,目前将其分为5类:(1)正义lncRNA(sense lncRNA):从蛋白质编码基因的正义链转录;(2)反义lncRNA(antisense lncRNA):从蛋白质编码基因的反义链转录;(3)双向lncRNA(bidirectional lncRNA):该类lncRNA可同时从与邻近mRNA转录方向相同与相反两个方向发生转录;(4)基因间lncRNA(intergenic lncRNA):从两个蛋白质编码基

因之间的空间转录而来;(5)基因内lncRNA(intronic lncRNA):从编码基因的内含子区转录产生。

lncRNA分布于细胞质、细胞核以及细胞器中,功能较为复杂,具有多样性,能够在表观遗传、转录、转录后水平调控基因表达,广泛参与机体几乎所有的生理和病理过程^[8]。研究表明:lncRNAs在X染色体沉默、基因组印迹、染色体修饰、转录激活、转录干扰以及核内运输等方面具有重要的功能,参与肝脏疾病的发生发展,其主要的调控机制如图1所示。lncRNA这种复杂精确的调控功能极大地诠释了基因的复杂性,同时也为人们从基因表达调控网络的维度来认识生命体的复杂性开启了新的天地。已证实lncRNA参与细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移、细胞周期、细胞分化等一系列生物学过程^[9-10]。

lncRNA作为生物标记物在肝脏疾病的诊断和预后中发挥了重要作用。例如Liu等^[11]对1300例HBV阳性肝癌患者、1344例HBV持续携带者和1344例HBV受试者进行病例对照研究,结果发现lncRNA HULC中rs7763881的变异基因型可能有助于降低HBV携带者对肝癌的易感性。临床肝癌患者的双盲实验结果也显示HULC在诊断肝癌的发生与转移方面具有良好的预测作用,可以作为预测肝癌的新型生物标志物^[12]。MALAT-1在肝癌细胞系和112例临床组织样本中表达上调;沉默MALAT-1可抑制肝癌细胞增殖、迁移和侵袭;因此,MALAT-1可能是预测肝移植后肝癌复发的新型生物标志物。HOTAIR(一种lncRNA)在多种肿瘤例如乳腺癌、大肠癌、肝癌中高度表达并与其不良预后相关。Gao等^[13]通过检测60组肝癌患者临床组织样本和正常肝组织样本中HOTAIR的表达水平,并分析HOTAIR表达水平与临床病理参数之间的关联,结果发现HOTAIR的表达水平与肿瘤的分化、转移以及早期复发显著相关,是诊断肝癌发生和肿瘤复发的重要标志物。最近研究报道,在人类原发性肝硬化胆管炎患者中,作为肝癌预后标记物的H19的表达水平与肝纤维化的严重程度显著相关^[14];此外,H19还可以通过促进肝脏脂肪生成从而可能成为治疗非酒精性脂肪性肝病的潜

在靶点。由此可见,靶向 lncRNA 治疗肝脏疾病具有广阔的应用前景。因此,明确 lncRNA 作用肝脏疾病的分子机制将为阐明肝脏疾病的发病机制以及治疗肝脏疾病带来新的希望和突破点。目前研究表明,lncRNA 作用肝脏疾病的作用机制是多种多样的,不仅可以干扰下游基因的表达,也能影响

特定蛋白质的活性以及在细胞中的定位。lncRNA 可以通过调控各种信号转导通路介导肝脏疾病的发生发展,因此明确 lncRNA 与信号转导通路的关系对肝脏疾病发病机制的认识和理解十分必要。

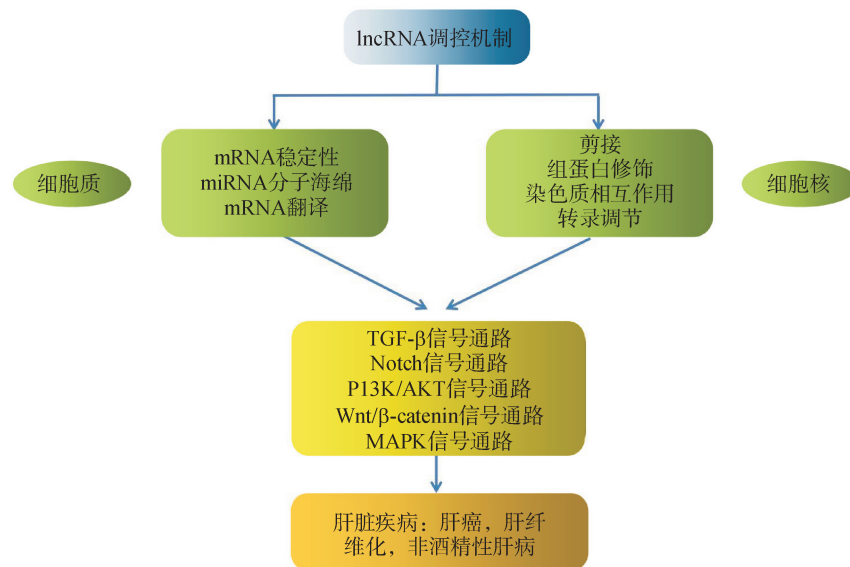


图1 长链非编码RNA(lncRNA)的调控机制

2 lncRNA 对肝脏疾病相关信号通路的调控作用

2.1 转化生长因子- β 通路

转化生长因子- β (TGF- β)信号通路是细胞内重要的信号转导通路,参与调控众多细胞生长发育过程,包括细胞生长、分化、凋亡以及细胞动态平衡等其他细胞功能^[15]。TGF- β 超家族包括TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3,其中TGF- β 1是最主要的促纤维化因子。Smad蛋白质作为TGF- β 家族受体下游的信号转导分子,具有转录激活作用,是TGF- β 基因信号传导的关键环节。

2.1.1 lncRNA 调控肝癌中的 TGF- β 信号通路
TGF- β 在肿瘤中发挥双相调节作用。在肿瘤的早期阶段,TGF- β 通过诱导细胞周期停滞和细胞凋亡发挥肿瘤抑制作用;随着肿瘤的恶性进展,TGF- β 通过诱导细胞发生上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)进而诱导细胞增殖,迁移和侵袭来发挥促肿瘤转移作用。EMT已被证明有助于肿瘤细胞的迁移与侵袭。肝细胞癌(hepato-

cellular carcinoma, HCC)作为全球第六大常见肿瘤,具有高复发率和预后差的特点^[16],其中不良预后和高复发率很大程度与肝癌细胞的迁移和肿瘤转移相关。已有报道TGF- β 通过与lncRNA相互作用促进肝癌的发生发展。几种与TGF- β 1相互作用的lncRNA,包括MALAT1、PVT1、UCA1在肝癌组织中表达异常,并与临床病理因素和预后显著相关^[17-18]。Yuan等^[19]发现TGF- β 诱导lncRNA-ATB在肝癌中表达上调,lncRNA-ATB随之竞争性结合miR-200家族成员来上调E盒结合锌指蛋白(zinc finger E-box binding homeobox, ZEB)家族中ZEB1和ZEB2的表达,最终促进肝癌细胞发生EMT而获得侵袭能力。Shi等^[20]发现在肝癌患者中lncRNA snaR和TGF- β 1的表达均显著增加且snaR在血浆中的表达水平与TGF- β 1呈正相关;进一步研究发现,lncRNA snaR可能作为TGF- β 1的上游激活剂,上调TGF- β 1信号转导从而促进肝癌细胞的侵袭与迁移,加重肝癌发展。Yang等^[21]发现,lncRNA NORAD充当竞争性内源性RNA(com-

peting endogenous RNAs, ceRNA)竞争性结合 miR-202-5p, 激活 TGF- β 通路, 从而促进肝癌细胞的增殖与侵袭。此外, 最近有研究表明, TGF- β 可以降低 lncRNA H19 的表达, H19 的低表达抑制肿瘤起始肝细胞(TICs)的祖细胞特性和致瘤作用, 从而介导肝癌的发生发展^[22]。

2.1.2 LncRNA 调控肝纤维化中的 TGF- β 信号通路 肝纤维化作为肝内结缔组织异常增生的过程, 其主要特征是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白的产生和沉积增加。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)是影响纤维化产生的最主要细胞, 在其活化的过程中会产生大量的 I 型胶原 $\alpha 1$ (collagen type I collagen $\alpha 1$, COL1 $\alpha 1$), α 平滑肌动蛋白(α -smooth actin, α -SMA)以及促纤维化因子。TGF- β 信号通路是肝纤维化过程中重要的参与者, 可以通过诱导细胞损伤, 促进炎症因子和促纤维化因子表达增加, 进而加重肝纤维化, 其中 TGF- β /Smad 是调控肝纤维化的典型信号通路。TGF- $\beta 1$ 作为最主要的促纤维化细胞因子, 与其受体 TGF- β R1 和 TGF- β R2 结合导致异四聚体复合物的形成和 Smad2 的磷酸化; 磷酸化 Smads 易位进入细胞核从而促进 HSC 活化和胶原合成。近年来, 研究发现 lncRNA 通过介导 TGF- β /Smad 信号通路进而调控肝纤维化。例如 lncRNA-ATB 通过与 miR-425-5p 竞争性结合来上调 TGF- β R2 和 Smad2 的表达, 从而促进 HSC 的活化和增殖, 发挥促纤维化作用^[23]; lnc-LFAR1 在肝纤维化中上调 Smad2/3 的表达并促进其磷酸化, 进而激活 TGF- β 信号通路, 诱导 COL1 $\alpha 1$ 和 α -SMA 表达增加, ECM 蛋白产生增多, HSC 活化, 肝纤维化加重^[24]; MALAT1 可以通过阻断 SIRT1 对 TGF- β 信号通路的抑制进而促进 HSC 活化; H19 充当 ceRNA 竞争性结合 miR-148a, 上调泛素特异性蛋白酶 4(USP4)的表达, 从而激活 TGF- β 信号通路, 诱导 HSC 活化, 加重肝纤维化^[25]。

2.2 Notch 信号通路

Notch 信号通路是一个高度保守的信号通路, 参与调控多种生物进程, 包括细胞增殖、分化、上皮-间质转化和血管生成等。在哺乳动物中, Notch 信号通路有 4 个受体(Notch1-4)和 5 个 Notch 配体(Delta-like 1, Dll1; Delta-like 3, Dll3; Delta-like 4, Dll4; Jagged-1 and Jagged-2)。当 Notch 受体与相邻

细胞上的相应配体相互结合时, ADAM 家族对 Notch 受体进行两步蛋白水解, 释放 Notch 细胞内结构域(notch intracellular domain, NICD); NICD 易位至细胞核并与 DNA 结合蛋白 CSL 作用以促进靶基因的转录, 包括 Hes 和与 Hes 相关转录因子^[26]。Notch 通路已被报道参与多种疾病的发生发展, 包括肿瘤、肝脏疾病、自身免疫性疾病等。

2.2.1 LncRNA 调控肝癌中的 Notch 信号通路 肝癌细胞的高转移是肝癌预后差和术后复发率高的主要原因。大量研究表明, Notch 通路在肿瘤中异常激活并与肿瘤的侵袭转移密切相关, 例如已证实 Notch1 的激活有助于肝癌细胞的生长与增殖, 但 Notch 通路如何介导肝癌细胞的侵袭机制仍不明确, 目前研究报道 lncRNA 可能通过调控 Notch 通路进而介导这一过程。例如: 在肝癌组织和细胞系中显著下调的 lincRNA-p21 被认为在肝癌中发挥抗肿瘤作用, 其可以抑制肝癌细胞的增殖和迁移; 对 lincRNA-p21 的作用机制进行探究, 发现过表达的 lincRNA-p21 通过介导 Notch 信号通路诱导的 EMT 进程来抑制肝癌细胞的转移; 激活 Notch 通路可以逆转 pcDNA-lincRNA-p21 的肝癌细胞抑制作用, 提示 Notch 通路参与 lincRNA-p21 的抑癌作用^[27]。Zhang 等^[28]发现在肝癌中上调 LINC00261 的表达, 可以抑制肝癌细胞的增殖、集落形成、侵袭和 EMT, 这一结果可能与 LINC00261 下调 Hes-1 和 Notch1 的表达进而抑制 Notch 信号通路有关。此外, 最近有报道表明, Notch1 可以调控 lncRNA AK022798 的表达, 后者进一步诱导 HepG2 细胞凋亡, 介导肝癌的发生发展^[29]。

2.2.2 LncRNA 调控肝纤维化中的 Notch 信号通路 Notch 通路已被报道通过各种途径与方式参与肝纤维化的发生发展。例如: 敲低 Notch3 可以抑制 α -SMA 和 COL1 $\alpha 1$ 的表达, 进而介导 HSCs 活化^[30]; Notch 诱导肝细胞发生 EMT, 进而加重肝纤维化; Notch 与 TGF- β /Smad 信号通路协同调节 HSCs 的活化; Notch 与 Wnt 信号通路协同调节 HSCs^[31]。越来越多的证据表明 lncRNA 可以通过调控 Notch 通路调节 HSCs 的活化进而介导肝纤维化。

Zhang 等^[24]发现沉默 lnc-LFAR1 可以抑制 HSCs 的激活, 减少体外 TGF- β 诱导的肝细胞凋亡并减弱 CCl₄ 和胆管结扎诱导的小鼠肝纤维化。对

lnc-LFAR1 作用机制进行探讨,发现在 lnc-LFAR1 表达下调的 HSC 中,Notch2、Notch3、Hes1 和 Hey2 的表达水平均降低;在 lnc-LFAR1 表达上调的 HSC 中,表达结果相反;敲低 lnc-LFAR1 的表达导致 Notch2、Notch 3、Hes1 和 Hey2 的表达也降低, α -SMA 表达水平下降;以上结果表明 lnc-LFAR1 通过激活 Notch 通路促进肝纤维化和 HSC 活化。Zhang 等^[32]发现 lnc-Hser 发挥抗纤维化的作用机制与其通过 Notch 途径抑制肝细胞 EMT 过程有关。另有研究表明 Meg8 通过抑制 Notch 通路抑制了 HSC 活化和 EMT,从而抑制激活的 HSC 中促纤维化和增殖基因的表达。

2.3 PI3K/AKT 信号通路

PI3K/AKT 信号通路是蛋白质合成的重要通路,可以调控细胞增殖、分化、凋亡等多种生物进程。磷脂酰肌醇-3-羟基激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)可以被 G 蛋白偶联受体、蛋白酪氨酸激酶受体或 Ras 蛋白激活;激活的 PI3K 通过激活蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)即 AKT,进而激活下游信号分子 mTOR。mTOR 作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,负责对氨基酸、营养物质、葡萄糖等刺激产生应答,进而调控细胞周期,促进细胞增殖和存活等生物进程。

2.3.1 lncRNA 调控肝癌中的 PI3K/AKT 信号通路 PI3K/AKT 信号通路已被报道通过抑制细胞凋亡,促进肿瘤细胞的侵袭和迁移进而参与肿瘤的发生发展,是肿瘤机制研究的热点^[33]。目前遏制肝癌细胞增殖、迁移或侵袭是治疗肝癌的有效途径。研究表明,lncRNA 通过调控 PI3K/AKT 信号通路在肝癌中扮演着重要角色。Han 等^[34]证实 lncRNA CASC11 在肝癌组织和细胞中表达上调,可以促进肝癌细胞的侵袭与迁移;进一步研究发现其致癌机制和 PI3K/AKT 信号通路的参与有关。在 HepG2 细胞中给予 PI3K/AKT 信号通路的激活因子 IGF-1 或敲除 PI3K/AKT 信号通路的主要负向调节因子 PTEN 后,细胞的迁移和侵袭能力得到提高;沉默 CASC11 可以抑制肝癌细胞的 EMT、IGF-1 和 PTEN 部分逆转这一结果;以上结果证实了 CASC11 通过调控 PI3K/AKT 信号通路参与肝癌发展,其可能是肝癌的潜在治疗靶点。最近研究发现,lncRNA FER1L4 通过调节 PI3K/AKT 信号通路抑制肝癌细胞的增殖和迁移^[35]; lncRNA

HAGLROS 作为 ceRNA 竞争性结合 miR-5095,靶向 ATG12 调节肝癌细胞的增殖、凋亡和自噬,机制可能与 HAGLROS 激活 PI₃K/AKT/mTOR 信号通路相关^[36]。此外,有报道表明,lncRNA PTTG3P 作为肝癌预后的重要标记物,可以促进肿瘤的生长和转移,具体机制也与其激活肝癌细胞中的 PI3K/AKT 信号通路有关^[37]。

2.3.2 lncRNA 调控肝纤维化中的 PI3K/AKT 信号通路 PI3K/AKT 信号通路在肝纤维化中发挥着重要作用,可以通过调节 ECM 的合成与降解,促纤维化因子的表达以及 HSC 的活化参与肝纤维化的形成。激活的 PI3K/AKT 信号通路促进 HSC 的增殖,也可以通过调控 c-FLIPL 的表达,抑制 HSC 的凋亡。PTEN 作为 PI3K/AKT 信号通路的主要负向调节因子,可以抑制 PI3K 和 AKT 磷酸化进而抑制 HSC 活化与增殖,是治疗肝纤维化的有效靶点^[38]。研究发现,有多种 lncRNA 通过与 PTEN 相互作用调控 PI3K/AKT 信号通路进而参与肝纤维化的发生发展。Dong 等^[39]研究表明,lncRNA GAS5 在肝纤维化组织和 HSC 中表达均下调;过表达 lncRNA GAS5 可以抑制 HSC 的活化。研究表明,GAS5 充当 ceRNA 竞争性结合 miR-23a,增强 PTEN 的表达,抑制 PI3K 磷酸化,使 AKT、mTOR 以及 Snail 的表达水平降低,从而抑制 PI₃K/AKT/mTOR/Snail 信号通路的激活,导致 E-钙黏着蛋白表达水平升高, α -SMA 和 COL1 α 1 表达降低,最终抑制肝纤维化,提示 lncRNA GAS5/miR-23a 可能成为治疗肝纤维化的有效分子靶标。Yu 等^[40]发现 HOTAIR 竞争性结合 miR-29b,使 miR-29b 的表达降低,促使 PTEN 甲基化增强,介导 PI3K/AKT 信号通路从而加重肝纤维化。另外最近有研究发现 H19 可以通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路促进 IGF1PrP1 诱导的 HSC 活化,具体机制仍需进一步探究^[41]。

2.3.3 lncRNA 调控非酒精性脂肪性肝病中的 PI3K/AKT 信号通路 非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是慢性肝病的最常见病因,后期可能发展为肝硬化或肝癌,是世界性的健康问题^[42]。NAFLD 通常与不健康的饮食、肥胖、高脂血症和 2 型糖尿病等有关。目前对 NAFLD 的发病机制知之甚少。研究发现,PI3K/AKT 信号通路是胰岛素作用的主要信号传导途径之一。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)与

NAFLD的病因及病情发展密切相关,当IR发生时,胰岛素对脂肪代谢的调节作用减弱,使血液中游离脂肪酸的摄取和三酰甘油合成增加,肝细胞内脂质沉积,肝细胞变性肿大从而导致脂肪肝形成。最近研究发现,IR发生时,AKT的蛋白表达水平失调;磷酸化AKT被激活后,可以激活下游信号分子mTOR, mTOR进一步激活下游效应蛋白S6K1,磷酸化S6核糖体蛋白,促进细胞蛋白合成以及诱发IR的发生。LncRNA之前已被报道在NAFLD中表达失调,近来研究发现PI3K/AKT信号通路可能与LncRNA作用NAFLD的机制相关。Wang等^[43]发现在NAFLD大鼠中,LncRNA NEAT1的表达水平显著升高。敲除NEAT1后可以抑制肝细胞中ACC和FAS的表达水平;抑制mTOR/S6K1信号通路后可以得到同样的抑制效应,提示NEAT1可能通过mTOR/S6K1信号通路介导大鼠NAFLD发病过程。此外,最近有报道MEG3通过LRP6与miR-21竞争性结合,抑制mTOR途径,进而促进细胞内脂质蓄积,加重NAFLD病情^[44]。由于目前关于LncRNA作用NAFLD的研究尚在起步阶段,对其调控信号通路更是知之甚少,未来需要找到更多LncRNA作用于NAFLD的信号通路。

2.4 Wnt/ β -catenin 信号通路

2.4.1 LncRNA 调控肝癌中的Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt/ β -catenin信号通路与肝癌的增殖、转移及侵袭密切相关。 β -catenin作为该通路的关键调节因子,其表达水平与肿瘤细胞的迁移侵袭能力呈正相关; β -catenin可以促进肿瘤血管生成等方式参与肝癌的浸润和转移;Wnt/ β -catenin信号通路还可通过介导细胞凋亡参与恶性肿瘤的发展。LncRNA已被报道参与调控肝癌细胞的生长、增殖、迁移、侵袭、凋亡等过程。越来越多的证据表明,LncRNA可能通过作用于Wnt/ β -catenin信号通路来调节肝癌。例如:Liang等^[45]发现LncRNA-NEF可以与 β -catenin相互作用,增加GSK3 β 与 β -catenin的结合,促进 β -catenin抑制性磷酸化,从而抑制Wnt/ β -catenin信号通路并激活FOXA2的表达,进而拮抗肝细胞EMT和肝癌细胞的迁移。Zhang等^[46]发现过表达LncRNA HOTAIRM1可以抑制肝癌细胞增殖,促进凋亡启动子Bax的表达,抑制凋亡抑制因子Bcl-2和Bid的表达从而诱导肝癌细胞凋亡。机制研究表明,Wnt通路相关蛋白,包

括Akt1、pGSK-3 β 和 β -catenin在LncRNA HOTAIRM1过表后表达显著下降;结合Wnt通路可以调控细胞凋亡的作用,提示LncRNA HOTAIRM1可能通过抑制Wnt信号通路促进肝癌细胞凋亡,进而调控肝癌进程。Zhu等^[47]发现敲除LncRNA CRNDE可以在体内抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭;体外抑制肿瘤的生长和转移。进一步实验揭示CRNDE通过激活Wnt/ β -catenin信号通路促进肝癌细胞的EMT过程从而在肝癌中发挥作用。TICs具有自我更新和分化特性,有助于肿瘤的发生和转移。Fu等^[48]发现,LncRNA linc00210在肝脏TICs中高表达,进一步研究发现LncRNA linc00210通过与CTNNBIP1相互作用使CTNNBIP1与 β -catenin的结合受抑,从而激活Wnt/ β -catenin信号转导通路,促进肝脏TICs的自我更新,加快肝肿瘤发展进程。以上结果提示Wnt/ β -catenin信号通路是LncRNA调节肝癌的一个重要途径,靶向Wnt/ β -catenin信号通路可能成为治疗肝癌的新方向。

2.4.2 LncRNA 调控肝纤维化中的Wnt/ β -catenin 信号通路

Wnt信号通路在肝纤维化中发挥着重要作用,可以通过经典 β -catenin依赖信号通路和非经典 β -catenin独立通路调节HSCs的活化与增殖。当Wnt受体激活时,与相应受体结合,活化胞内Dishevelled蛋白,促使Axin结合LRP,抑制糖原合成激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)活性,胞浆内 β -catenin积累;持续激增的 β -catenin入核与转录因子家族TCF/LEF结合形成转录复合物,激活下游纤维化相关基因,促进HSC活化,进而调节肝纤维化。LncRNA在肝纤维化中异常表达,可以通过多种机制作用于肝纤维化。目前研究表明,LncRNA主要以充当ceRNA的方式调节Wnt信号通路介导肝纤维化。近来研究发现,沉默SNHG7可以抑制HSC活化和细胞增殖,减少胶原蛋白生成。机制研究表明,SNHG7通过竞争性结合miR-378a-3p,增加DVL2胞内含量,提高TCF活性,减少磷酸化 β -catenin和GSK-3 β 表达,从而激活Wnt/ β -catenin信号通路,诱导HSC活化,调节肝纤维化^[49]。先前已报道LncRNA-ATB可以通过作用于TGF- β 通路参与肝纤维化的发展,Fu等^[50]进一步发现,LncRNA-ATB还可以竞争性结合miR-200a,通过LncRNA-ATB/miR-200a/ β -catenin

轴调控 HSC 的激活,进而介导 HCV 相关性肝纤维化的发生发展。最近研究表明,lincRNA-p21 通过 MicroRNA-17-5p 介导的 Wnt/ β -Catenin 通路抑制了 HSC 的活化^[51]。

2.5 MAPK 信号通路

2.5.1 lncRNA 调控肝癌中的 MAPK 信号通路 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路是细胞内重要的信号通路,参与调控细胞的增殖、分化、侵袭与迁移等多种生理过程,其主要的 MAPK 成员包括:细胞外信号调节激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)^[52]。已知 ERK 信号通路主要调控细胞的增殖与转移;JNK 信号通路主要调控细胞的分化、增殖与凋亡。MAPK 信号通路已被发现参与众多恶性肿瘤的发生发展,尤其与肝癌密切相关。已报道肝癌患者中高表达的炎症因子与趋化因子激活 ERK 信号通路,导致肝细胞异常增殖,加重肝癌的恶性发展;致癌物多环芳香烃抑制肝癌细胞中 MAPK5 的表达,导致 p38 MAPK 信号通路受到抑制,肝癌细胞凋亡减少,细胞持续增殖。已报道 lncRNA 可以通过调控 MAPK 信号通路作用于肝癌。Bao 等^[53]发现 lncRNA Igf2as 在 HCC 细胞和组织中表达上调,敲除 Igf2as 可以显著抑制细胞增殖并促进细胞凋亡。Igf2as 的表达与 ERK 激活之间呈正相关;在被 si-Igf2as 转染的细胞中,细胞外 ERK/MAPK 信号通路受到抑制。以上结果表明 lncRNA Igf2as 可能主要通过调控 ERK/MAPK 信号通路来促进肝癌细胞的增殖和侵袭。此外,Peng 等^[54]发现 lncRNA CCHE1 在肝癌组织和细胞中高表达,促进肿瘤生长与细胞增殖。进一步敲除 CCHE1 后,肝癌细胞中的 ERK/MAPK 途径被抑制,细胞的生长与凋亡抑制得到减弱,提示 CCHE1 可作为肝癌预后的生物标志物。

2.5.2 lncRNA 调控非酒精性脂肪性肝病中的 MAPK 信号通路 MAPK 信号通路除了在肝癌中发挥作用,在 NAFLD 的形成、发展中所起的作用也受到越来越多的关注。已报道游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)、炎症因子、细胞内的高氧化应激水平均可激活 JNK 信号通路,活化的 JNK 通路通过调节肥胖,IR 以及细胞凋亡介导 NAFLD 的病程;JNK1 能加重 NAFLD 中的肝损伤,且与 IR 水平

呈正相关;过表达 AMPK α 1 抑制 p38 MAPK 的激活,进而可能作为治疗 NAFLD 的新靶点。研究表明 lncRNA 调控 MAPK 信号通路参与 NAFLD 的发生发展。Shen 等^[55]研究发现,在 NAFLD 大鼠中 lncRNA HULC 的表达显著上调,抑制 HULC 的表达可以改善 NAFLD 大鼠组织中的肝脂质沉积,肝纤维化以及减少肝细胞凋亡,但调控 HULC 的机制表达仍然未知。进一步对机制进行探讨,发现抑制 HULC 可以抑制 NAFLD 大鼠肝脏组织中的 MAPK 信号通路;抑制 p38 和 JNK 可以改善肝脏脂质病理状态和肝纤维化,减少肝细胞凋亡,表明 HULC 通过调节 MAPK 信号通路参与 NAFLD 病程。

综上,肝脏疾病中涉及的信号通路众多,lncRNA 通过多种方式调控相关信号通路进而参与调控细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡等多种生物学进程,介导肝脏疾病的发生发展(表 1)。明确 lncRNA 调控信号通路机制将有助于阐明肝脏疾病的发病机制。

3 结语与展望

肝脏疾病涉及的信号通路众多,通路之间的调控关系比较复杂,对肝脏疾病中的信号通路进行研究,有助于阐明肝脏疾病的发病机制,找到新的作用靶点。近年来 lncRNA 是肝脏疾病的研究热点,也取得了一定的进展。例如研究发现在 H19 调控序列的控制下,构建表达白喉毒素 A 链基因的单启动子载体可以治疗膀胱癌,并完成了 I/II a 期临床试验,这可能同样适用于高表达 H19 的肝癌治疗;促进肝细胞增殖的 lncRNA LALR1 在肝损伤后的肝再生过程中发挥治疗优势;人肝纤维化中显著下调的 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。由此可见,靶向 lncRNA 治疗肝脏疾病为研究者提供了新方向,需要进一步明确 lncRNA 作用肝脏疾病的分子机制。目前研究证实 lncRNA 通过多种作用机制包括调控各种信号转导通路参与肝脏疾病的发生发展,但是目前对 lncRNA 调控信号通路的研究尚在起步阶段,尤其在肝癌和肝纤维化中,研究还较为深入,但在非酒精性脂肪性肝病,肝硬化等其他疾病中的研究较少。在未来分析技术和实验条件发展的基础上,需要进一步探究 lncRNA 调控各种信号通路的机制以及不同信

表1 LncRNA 调控信号通路介导肝脏疾病

信号通路	lncRNA	作用靶点	生物学效应	参考文献
TGF- β 信号通路	PVT1	NOP2	促进肝癌细胞增殖,加重肝癌	[18]
	lncRNA-ATB	miR-200	促进肝癌细胞的侵袭与迁移,加重肝癌	[19]
	lncRNA NORAD	miR-202-5p	促进肝癌细胞的增殖与侵袭,加重肝癌	[21]
	lnc-LFAR1	Smad2/3	促进 HSC 活化,加重肝纤维化	[24]
	H19	miR-148a	促进 HSC 活化,加重肝纤维化	[25]
Notch 信号通路	lincRNA-p21	Notch	抑制肝癌细胞的增殖和迁移	[27]
	LINC00261	Hes-1 和 Notch1	抑制肝癌细胞的增殖和侵袭,加重肝癌	[28]
	lncRNA AK022798	Notch1	诱导肝癌细胞凋亡	[29]
	lnc-LFAR1	Notch2、Notch3、Hes1 和 Hey2	促进 HSC 活化,加重肝纤维化	[24]
PI3K/AKT 信号通路	lncRNA CASC11	IGF-1 或 PTEN	促进肝癌细胞侵袭与迁移,加重肝癌	[34]
	lncRNA HAGLROS	miR-5095	调节肝癌细胞的增殖、凋亡和自噬	[36]
	lncRNA PTTG3P	PTTG1	促进肝癌肿瘤的生长和转移	[37]
	HOTAIR	miR-29b	加重肝纤维化	[40]
	H19	PI3K/Akt/mTOR	促进 HSC 活化	[41]
	lncRNA NEAT1	mTOR/S6K1	加重 NAFLD	[43]
	MEG3	MiR-21	促进细胞脂质蓄积,加重 NAFLD	[44]
Wnt/ β -cateni 信号通路	lncRNA-NEF	β -catenin	抑制肝细胞 EMT 和肝癌细胞迁移	[45]
	lncRNA HOTAIRM1	Bcl-2、Bid、Akt1 和 pGSK-3 β	抑制肝癌细胞增殖,促进肝癌细胞凋亡,抗肝癌	[46]
	lncRNA linc00210	CTNNBIP1	促进肝脏 TICs 的自我更新,加重肝癌	[48]
	SNHG7	miR-378a-3p	诱导 HSC 活化,促肝纤维化	[49]
	lncRNA-ATB	miR-200a	调控 HSC 的激活	[50]
	lincRNA-p21	MicroRNA-17-5p	抑制 HSC 活化,抗纤维化	[51]
MAPK 信号通路	lncRNA Igf2as	ERK	促进肝癌细胞的增殖和侵袭	[53]
	lncRNA CCHE1	ERK/MAPK	促进肝癌细胞增殖,加重肝癌	[54]
	HULC	MAPK	促进肝脂质沉积,加重 NAFLD	[55]

号通路之间的复杂调控关系,以阐明 lncRNA 作用肝脏疾病的分子机制,为临床诊断治疗肝脏疾病提供新的理论基础。

参 考 文 献

- [1] Shimizu Y. Liver in systemic disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, **14**(26): 4111-4119.
- [2] Xu LC, Chen QN, Liu XQ, et al. Erratum: Up-regulation of *LINC00161* correlates with tumor migration and invasion and poor prognosis of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2019, **10**(14): 1474.
- [3] Song YF, Liu CN, Liu X, et al. H19 promotes cholestatic liver fibrosis by preventing ZEB1-mediated inhibition of epithelial cell adhesion molecule [J]. *Hepatology*, 2017, **66**(4): 1183-1196.
- [4] Tang SH, Gao JH, Wen SL, et al. Expression of cyclooxygenase-2 is correlated with lncRNA-COX-2 in cirrhotic mice induced by carbon tetrachloride [J]. *Mol Med Rep*, 2017, **15**(4): 1507-1512.
- [5] Chen X, Tan XR, Li SJ, et al. LncRNA NEAT1 promotes hepatic lipid accumulation via regulating miR-146a-5p/ROCK1 in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Life Sci*, 2019, **235**: 116829.
- [6] Pan XF, Zheng GB, Gao CF. LncRNA PVT1: a novel therapeutic target for cancers [J]. *Clin Lab*, 2018, **64**(5): 655-662.
- [7] Tang XW, Gao Y, Yu LX, et al. Correlations between lncRNA-SOX2OT polymorphism and susceptibility to breast cancer in a Chinese population [J]. *Biomark Med*, 2017, **11**(3): 277-284.
- [8] Yoon JH, Abdelmohsen K, Gorospe M. Functional interactions among microRNAs and long noncoding RNAs [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, **34**: 9-14.
- [9] Gong CG, Maquat LE. LncRNAs transactivate STAUI-mediated mRNA decay by duplexing with 3' UTRs via Alu elements [J]. *Nature*, 2011, **470**(7333): 284-288.
- [10] Long FQ, Su QJ, Zhou JX, et al. LncRNA *SNHG12* ameliorates

- rates brain microvascular endothelial cell injury by targeting miR-199a[J]. *Neural Regen Res*, 2018, **13**(11): 1919–1926.
- [11] Liu Y, Pan SD, Liu L, et al. A genetic variant in long non-coding RNA HULC contributes to risk of HBV-related hepatocellular carcinoma in a Chinese population[J]. *PLoS One*, 2012, **7**(4): e35145. doi:10.1371/journal.pone.0035145.
- [12] Li J, Wang XC, Tang JW, et al. HULC and Linc00152 act as novel biomarkers in predicting diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, **37**(2): 687–696.
- [13] 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.
- [14] Liu RP, Li X, Zhu WW, et al. Cholangiocyte-derived exosomal long noncoding RNA H19 promotes hepatic stellate cell activation and cholestatic liver fibrosis [J]. *Hepatology*, 2019, **70**(4): 1317–1335.
- [15] Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling [J]. *Sci Signal*, 2019, **12**(570): eaav5183.
- [16] Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2017, **34**(2): 153–159.
- [17] Hu ML, Wang XY, Chen WM. TGF- β 1 upregulates the expression of lncRNA UCA1 and its downstream HXK2 to promote the growth of hepatocellular carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, **22**(15): 4846–4854.
- [18] Wang F, Yuan JH, Wang SB, et al. Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2[J]. *Hepatology*, 2014, **60**(4): 1278–1290.
- [19] 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.
- [20] Shi ZT, Wei D, Wu HM, et al. Long non-coding RNA snaR is involved in the metastasis of liver cancer possibly through TGF- β 1[J]. *Oncol Lett*, 2019, **17**(6): 5565–5571.
- [21] Yang X, Cai JB, Peng R, et al. The long noncoding RNA NORAD enhances the TGF- β pathway to promote hepatocellular carcinoma progression by targeting miR-202-5p[J]. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(7): 12051–12060.
- [22] Zhang JQ, Han C, Ungerleider N, et al. A transforming growth factor- β and H19 signaling Axis in tumor-initiating hepatocytes that regulates hepatic carcinogenesis [J]. *Hepatology*, 2019, **69**(4): 1549–1563.
- [23] Fu N, Niu XM, Wang Y, et al. Role of lncRNA-activated by transforming growth factor beta in the progression of hepatitis C virus-related liver fibrosis [J]. *Discov Med*, 2016, **22**(119): 29–42.
- [24] Zhang K, Han XH, Zhang Z, et al. The liver-enriched lncRNA LFAR1 promotes liver fibrosis by activating TGF β and Notch pathways[J]. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 144.
- [25] Zhu J, Luo ZG, Pan YD, et al. H19/miR-148a/USP4 Axis facilitates liver fibrosis by enhancing TGF- β signaling in both hepatic stellate cells and hepatocytes [J]. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(6): 9698–9710.
- [26] Artavanis-Tsakonas S, Matsuno K, Fortini ME. Notch signaling [J]. *Science*, 1995, **268**(5208): 225–232.
- [27] Jia M, Jiang L, Wang YD, et al. LincRNA-p21 inhibits invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma through Notch signaling-induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Hepatology Res*, 2016, **46**(11): 1137–1144.
- [28] Zhang HF, Li W, Han YD. LINC00261 suppresses cell proliferation, invasion and Notch signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2018, **21**(3): 575–582.
- [29] Hao L, Xing YC, Chun MW, et al. A Notch1-regulated lncRNA, AK022798, contributes to the baicalein-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, **10**(4): 4303–4311.
- [30] Chen YX, Weng ZH, Qi D, et al. Effect of Notch signaling on the activation of hepatic stellate cells[J]. *Chin J Hepatol* (中华肝脏病杂志), 2012, **20**(9): 677–682.
- [31] Li CY, Song GR, Zhang SY, et al. Wnt3a increases the metastatic potential of non-small cell lung cancer cells *in vitro* in part via its upregulation of Notch3 [J]. *Oncol Rep*, 2015, **33**(3): 1207–1214.
- [32] Zhang K, Zhang MX, Yao QB, et al. The hepatocyte-specifically expressed lnc-HSER alleviates hepatic fibrosis by inhibiting hepatocyte apoptosis and epithelial-mesenchymal transition [J]. *Theranostics*, 2019, **9**(25): 7566–7582.
- [33] Noorolyai S, Shajari N, Baghban E, et al. The relation between PI3K/AKT signalling pathway and cancer [J]. *Gene*, 2019, **698**: 120–128.
- [34] Han YD, Chen MZ, Wang AL, et al. STAT3-induced upregulation of lncRNA CASC11 promotes the cell migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by epigenetically silencing PTEN and activating PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **508**(2): 472–479.
- [35] Wang X, Dong K, Jin QZ, et al. Upregulation of lncRNA FER1L4 suppresses the proliferation and migration of the hepatocellular carcinoma via regulating PI3K/AKT signal pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(4): 6781–6788.
- [36] Wei HM, Hu J, Pu J, et al. Long noncoding RNA HAGLROS promotes cell proliferation, inhibits apoptosis and enhances autophagy via regulating miR-5095/ATG12 Axis in hepatocellular carcinoma cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, **73**: 72–80.
- [37] Huang JL, Cao SW, Ou QS, et al. The long non-coding RNA PTTG3P promotes cell growth and metastasis via up-regulating PTTG1 and activating PI3K/AKT signaling in hepatocellular

- carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2018, **17**(1): 93.
- [38] Wu SM, Li TH, Yun H, *et al.* MiR-140-3p knockdown suppresses cell proliferation and fibrogenesis in hepatic stellate cells via PTEN-mediated AKT/mTOR signaling[J]. *Yonsei Med J*, 2019, **60**(6): 561–569.
- [39] Dong ZH, Li S, Wang XH, *et al.* LncRNA GAS5 restrains CCL₄-induced hepatic fibrosis by targeting miR-23a through the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, **316**(4): G539–G550.
- [40] Yu FJ, Chen BC, Dong PH, *et al.* HOTAIR epigenetically modulates PTEN expression via MicroRNA-29b: a novel mechanism in regulation of liver fibrosis[J]. *Mol Ther*, 2017, **25**(1): 205–217.
- [41] Huang TJ, Ren JJ, Zhang QQ, *et al.* IGFBP1 accelerates autophagy and activation of hepatic stellate cells via mutual regulation between H19 and PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2019, **116**: 109034.
- [42] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the american association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, **67**(1): 328–357.
- [43] Wang X. Down-regulation of lncRNA-NEAT1 alleviated the non-alcoholic fatty liver disease via mTOR/S6K1 signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2018, **119**(2): 1567–1574.
- [44] Huang P, Huang FZ, Liu HZ, *et al.* LncRNA MEG3 functions as a *Cerna* in regulating hepatic lipogenesis by competitively binding to miR-21 with LRP6[J]. *Metab Clin Exp*, 2019, **94**: 1–8.
- [45] Liang WC, Ren JL, Wong CW, *et al.* LncRNA-NEF antagonized epithelial to mesenchymal transition and cancer metastasis via *Cis*-regulating FOXA2 and inactivating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Oncogene*, 2018, **37**(11): 1445–1456.
- [46] Zhang Y, Mi L, Xuan Y, *et al.* LncRNA HOTAIRM1 inhibits the progression of hepatocellular carcinoma by inhibiting the Wnt signaling pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, **22**(15): 4861–4868.
- [47] Zhu LY, Yang NH, Du GQ, *et al.* LncRNA CRNDE promotes the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells via enhancing the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2018. doi:10.1002/jcb.26762.
- [48] Fu XM, Zhu XY, Qin FJ, *et al.* Linc00210 drives Wnt/ β -catenin signaling activation and liver tumor progression through CTNNBIP1-dependent manner [J]. *Mol Cancer*, 2018, **17**(1): 73.
- [49] Yu FJ, Dong PH, Mao YF, *et al.* Loss of lncRNA-SNHG7 promotes the suppression of hepatic stellate cell activation via miR-378a-3p and DVL2 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, **17**: 235–244.
- [50] Fu N, Zhao SX, Kong LB, *et al.* LncRNA-ATB/microRNA-200a/ β -catenin regulatory Axis involved in the progression of HCV-related hepatic fibrosis[J]. *Gene*, 2017, **618**: 1–7.
- [51] Yu FJ, Guo Y, Chen BC, *et al.* LincRNA-p21 inhibits the wnt/ β -catenin pathway in activated hepatic stellate cells via sponging MicroRNA-17-5p [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, **41**(5): 1970–1980.
- [52] Roux PP, Blenis J. ERK and p38 MAPK-activated protein kinases: a family of protein kinases with diverse biological functions[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2004, **68**(2): 320–344.
- [53] Bao H, Guo CG, Qiu PC, *et al.* Long non-coding RNA Igf2as controls hepatocellular carcinoma progression through the ERK/MAPK signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2017, **14**(3): 2831–2837.
- [54] Peng W, Fan H. Long noncoding RNA CCHE1 indicates a poor prognosis of hepatocellular carcinoma and promotes carcinogenesis via activation of the ERK/MAPK pathway[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2016, **83**: 450–455.
- [55] Shen XT, Guo HY, Xu JJ, *et al.* Inhibition of lncRNA HULC improves hepatic fibrosis and hepatocyte apoptosis by inhibiting the MAPK signaling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Cell Physiol*, 2019, **234**(10): 18169–18179.