

非酒精性脂肪性肝病专题 卫生健康事业发展 70 年巡礼

· 综述 ·

线粒体相关 microRNA 在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展

马卓奇 敖娜 都健

中国医科大学附属第四医院内分泌代谢内科, 沈阳 110032

通信作者: 都健, Email: dujianbox@126.com

【摘要】 线粒体功能障碍可导致肝脏胰岛素抵抗、脂肪改变及氧化应激等, 从而参与非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发病。近年来研究发现, microRNA (miRNA) 可调控多种生物功能, 与包括 NAFLD 在内的多种疾病有关, 而其中的线粒体相关 miRNA 可能通过调控细胞因子、脂肪酸氧化、线粒体复合物、氧化应激等, 导致线粒体功能障碍, 从而参与 NAFLD 的发生、发展。目前尚无针对 NAFLD 的有效治疗, 线粒体相关 miRNA 与 NAFLD 的研究表明其可能为 NAFLD 的诊断、治疗提供一个新的方向。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 线粒体; 线粒体相关 miRNA

基金项目: 辽宁省高等学校基本科研项目 (LQNK201715)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.005

Research progress of mitochondria-related microRNA in non-alcoholic fatty liver disease Ma Zhuoqi, Ao Na, Du Jian. Department of Endocrinology and Metabolism, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, China

Corresponding author: Du Jian, Email: dujianbox@126.com

【Abstract】 Mitochondrial dysfunction is involved in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by causing insulin resistance, fat changes and oxidative stress in the liver. Recent studies have shown that microRNA (miRNA) can regulate a variety of biological functions and is related to a variety of diseases including NAFLD, which is caused by mitochondria-related miRNA through regulation of cytokines, fatty acid oxidation, mitochondrial complex and oxidative stress. Until now, no therapeutic treatments have proven effective for the treatment of NAFLD. However, the studies of mitochondria-related miRNA in NAFLD suggest that it may provide a new direction for the diagnosis and treatment of NAFLD.

【Key words】 Non-alcoholic fatty liver disease; Mitochondria; Mitochondria-related miRNA

Fund program: Basic Scientific Research Project of Institutions of Higher Learning in Liaoning Province (LQNK201715)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.005

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是指患者在大量摄入酒精、病毒感染或其他肝病的情况下, 形成的慢性肝脏疾病, 其病理类型包括单纯脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝纤维化和肝硬化^[1]。NAFLD 是在全球引起肝脏疾病的重要原因之一, 估计其患病率在全球为 24%^[2]。在一些西方国家, NAFLD 在普通人群中的患病率约为 20%, NASH 的患病率约 1.2% ~ 4.8%^[3]。尽管 NAFLD

的预后相对较好, 但仍有相当一部分患者会发展成为 NASH 和晚期肝硬化, 且有可能进一步发展成为肝癌。许多研究表明, 线粒体功能障碍在 NAFLD 的发病中起重要作用, 而近年来, 越来越多的研究表明, microRNA (miRNA) 与肝脏疾病及线粒体功能障碍的发生关系密切, 但其参与 NAFLD 发病的具体机制仍不明确。因此, 阐明线粒体相关 miRNA 对 NAFLD 发生、发展的作用, 对 NAFLD 的预防、早期诊

断和治疗具有重大意义。本文就线粒体相关 miRNA 参与 NAFLD 发生、发展的机制进行概述, 以期对 NAFLD 发病机制的研究提供帮助。

1 线粒体相关 miRNA 概述

miRNA 是一种大小约 19 ~ 25 个核苷酸的非编码小 RNA, 可通过靶向 mRNA, 抑制其翻译或促进其降解, 从而在转录后水平调控基因表达、细胞增殖、分化、代谢、凋亡等多种生物功能。miRNA 中有一类与线粒体关系密切(线粒体相关 miRNA), 是近年来发现的细胞代谢的关键调控因子, 可影响线粒体功能, 包括线粒体动力学、活性氧簇的产生、能量代谢和电子传递链等, 在线粒体代谢、线粒体形态学、线粒体 DNA 损伤和线粒体介导的凋亡中发挥重要作用^[4]。

2 线粒体相关 miRNA 与 NAFLD

虽然 NAFLD 的发病机制尚不明确, 但“二次打击”假说被较多人认可。“第一次打击”包括胰岛素抵抗引起的肝脏脂肪堆积; “第二次打击”为线粒体功能障碍、炎性细胞因子、脂质过氧化和氧化应激的相互作用, 导致肝细胞损伤、炎性反应和纤维化。近年来该假说已被“多重打击”假说所取代。“多重打击”假说中胰岛素抵抗导致脂肪生成增加和摄取肝游离脂肪酸(FFAs)增加, 脂毒性使肝脏易于受到“多重打击”损伤, 包括线粒体功能障碍、内质网应激、饮食因素、脂肪酸、铁超载、炎性反应激活、肠道菌群脂多糖的产生、脂肪因子表达改变等, 从而导致 NAFLD^[5]。

在 NAFLD 患者中发现存在 miRNA 表达的改变, 证实了 miRNA 参与 NAFLD 的发病^[1]。另外, 由于传统的病理技术(如组织活检)需要从病灶获得组织, 会对肝脏造成损伤, 具有一定风险, 而且所取的局部肝脏组织并不能反映肝脏及患者的整体情况, 而 miRNAs 受细胞外囊泡(如外泌体)、miRNA 结合蛋白(如 argonaute)和高密度脂蛋白的保护, 非常稳定, 在血浆中不会降解, 因此其有可能成为非侵入性 NAFLD 的诊断标志物。

近年研究发现, 线粒体在 NAFLD 的发病和进展中起重要作用, NASH 患者和使用可致 NASH 药物的患者中都存在线粒体异常^[3]。肝线粒体通过调节 β 氧化、三羧酸循环、ATP 合成和释放活性氧簇来协调能量代谢。线粒体是活性氧簇产生和脂肪酸 β 氧化的主要部位, 其功能受损将导致肝脏胰岛素抵抗、脂肪变化及活性氧簇在 NAFLD 不同阶段的增加^[6]。线粒体活性氧簇生成的增加不但损伤线粒体 DNA, 而且可以导致大量细胞因子的表达增加以及诱导氧化应激^[4, 7-8]。此外, 活性氧簇生成的增加通过抑制

电子传递链, 导致 ATP 水平下降, 从而影响肝细胞能量代谢和功能, 甚至导致肝细胞死亡, 这都与 NAFLD 的发生、发展相关^[6]。因此, 推测线粒体相关 miRNA 可能通过影响线粒体功能, 从而参与 NAFLD。有研究发现, 在 NAFLD 小鼠肝脏组织中线粒体相关 miRNA 发生显著变化^[9-10]。多个线粒体相关 miRNA 参与了肝脏疾病的发生、发展, 在其中发挥不同功能。

3 线粒体相关 miRNA 参与 NAFLD 的机制

3.1 线粒体相关 miRNA 调控细胞因子 线粒体中活性氧簇生成增加导致大量细胞因子的表达增加, 包括 Fas 配体、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、转化生长因子- β 和白细胞介素(IL)-8 等, 它们在调节机体炎症反应、胰岛素抵抗、免疫和代谢等过程中起重要作用, 且参与了 NAFLD 的发病^[7]。

Ji 等^[10] 研究发现, miRNA-141-3p 可以促进促炎细胞因子 IL-6 的表达, 影响脂蛋白脂肪酶, 诱导炎症反应, 进一步在 HepG2 细胞和高脂饮食诱导的小鼠肝脏中发现, miRNA-141-3p 通过靶向第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白同源体, 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路, 促进 ATP 的产生, 导致线粒体功能障碍。在动物模型上, miRNA-378 也被证明可以通过直接结合腺苷-磷酸激活的蛋白激酶 γ 2 调节亚基(PRKAG2), 调控沉默信息调节因子(SIRT)1 活性和核因子- κ B-TNF- α 通路, 产生大量促炎性细胞因子, 进一步促进肝脏炎症反应和纤维化。另外, 通过比较 38 例 NASH 患者肝脏样本与 24 名正常样本发现, miRNA-378 表达在 NASH 患者中存在差异^[11]。

近年来有研究者认为肠-肝轴参与了 NAFLD 的发病, 肠-肝轴功能障碍(细菌过度生长、肠道菌群失调、黏膜通透性改变)可能促进细菌及其产物易位进入门静脉循环, 通过肝细胞 Toll 样受体信号激活炎症反应, 并从单纯脂肪变性发展为 NASH^[12]。已有研究证实, miRNA-144 的减少通过靶向 Toll 样受体 2, 促进 TNF- α 和干扰素 γ 的分泌, 从而促进核因子 κ B 介导的炎症反应, 引起高脂饮食诱导的大鼠模型的 NASH 病理进展。相反, 过表达 miRNA-146b 可以直接抑制 IL-1 受体相关激酶 1 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6, 从而改善大鼠的 NASH 病理进展^[13]。而在 NAFLD 中 TNF- α 水平升高, 通过抗 TNF 抗体治疗小鼠, 可以逆转模型中作为 ETC 酶的线粒体呼吸链(MRC)复合物活性的损伤。这些研究都证明, 线粒体相关 miRNA 可以通过调控细胞因子, 引起线粒体功能障碍, 参与 NAFLD 的发生、发展。

3.2 线粒体相关 miRNA 影响脂肪酸氧化 肝脏是

脂肪酸氧化的重要部位,而线粒体是脂肪酸和葡萄糖氧化和代谢的主要细胞器,线粒体功能障碍可能导致脂质积累增加。肝脏脂质的积累是由血浆 FFAs、脂肪从头生成和膳食脂肪的摄入共同作用的结果,这种脂质积累导致肝脂肪变性,其特征是在肝细胞中甘油三酯作为脂滴积累^[6]。肝 FFAs 通过线粒体 β 氧化为肝脏提供能量,当脂肪酸氧化不能利用过多的 FFAs 时,过量 FFAs 被酯化成甘油三酯,导致肝脏脂肪变性^[14-15]。此外,线粒体活性或表达异常引起的脂质积累会增加脂质毒性代谢物,进而引起肝损伤^[14]。

已有研究在细胞层面证实,miRNA-29a-3p 通过靶向过氧化物酶体增殖物活化受体 (PPAR) δ ,对葡萄糖转运蛋白 4 启动子进行转录调控,影响从脂肪酸氧化到糖酵解的代谢转换^[16]。在动物层面上,在 NASH 动物模型中也可观察到 PPAR δ 表达下降,而 miRNA-199 可通过靶向心脏和肝脏线粒体中的 PPAR δ ,减少脂肪酸氧化,改变线粒体含量和增加心脏、肝细胞脂质沉积^[17]。此外,在 NASH 小鼠肝脏中 PPAR α 表达降低,miRNA-21 是 NASH 和肝细胞癌患者血清及肝中上调最多的 miRNA 之一,其以 PPAR α 为靶点直接参与 NASH 发病^[22]。敲除 miRNA-21 可以诱导 PPAR α 的表达,有助于实验模型疾病的好转,而在临床研究发现 NAFLD 患者肝脏、骨骼肌和血清中 miRNA-21 水平明显升高,同时伴有 PPAR α 的减少^[18]。PPAR α 的激活增加了过氧化物酶体、线粒体 β 氧化酶和解耦联蛋白 2 mRNA 的表达,而解耦联蛋白 2 在肝脏组织中表达,与线粒体功能相关。因此可以推测,线粒体相关 miRNA 可通过调控 PPAR 来影响脂肪酸氧化,引起线粒体的功能障碍,参与 NAFLD 的发病。

定位于线粒体的 SIRT3 是一种线粒体组蛋白去乙酰化酶,是线粒体脂肪酸氧化的重要调控因子,其通过抑制活性氧簇在细胞过程中发挥重要作用。有研究发现,miRNA-421 通过抑制 SIRT3,进而影响 SIRT3/FOXO3 通路来诱导 NAFLD 小鼠肝脏线粒体功能障碍^[9]。而 miRNA-33 则通过靶向 SIRT6 影响脂肪酸氧化,因此推测线粒体相关 miRNA 还可以通过调控 SIRT,影响脂肪酸氧化,从而诱导 NAFLD 的发生。

在动物模型上的研究表明,miRNA-378 通过核呼吸因子 1 调控脂肪酸氧化,提示 miRNA-378 可作为 NAFLD 的潜在治疗靶点,而核呼吸因子 1 是核编码线粒体蛋白和线粒体生成的关键调控因子^[15]。另外,在动物模型中敲除 miRNA-378-3p 会导致其线粒体脂肪酸代谢增强,胰岛素靶组织氧化能力提高,

证实 miRNA-378-3p 在线粒体呼吸中具有关键作用。

3.3 线粒体相关 miRNA 与氧化应激相关 在细胞层面的实验证明,miRNA-15b-5p 通过抑制 Bmpr1a 信号通路,增强细胞凋亡、氧化应激和线粒体损伤^[19]。另外,miRNA-98-5p 作为一种应激相关的 miRNA,在多种细胞类型和疾病中对细胞的存活、凋亡和氧化应激起重要的调控作用。有研究发现,在细胞中过表达的 miRNA-98-5p 可以抑制活性氧簇的产生,抑制 miRNA-98-5p 则出现了相反的现象^[20]。而活性氧簇的产生可以诱导氧化应激。Elhanati 等^[21]也证明在肝细胞癌中 miRNA-122 对 SIRT6 进行转录后调控,且共同调控脂肪酸 β 氧化,miRNA-122 作为肝脏中最丰富的 miRNA,可以影响胆固醇和 FFAs 代谢、丙肝病毒复制和肝细胞癌生长等过程。临床研究发现,NASH 患者血清 miRNA-122 比健康人上调 7.2 倍,比单纯脂肪变性患者上调 3.1 倍^[22]。在人体组织及动物层面的研究还发现,miRNA-122 与线粒体诱导的凋亡、调节脂代谢、炎症反应和肝脏氧化应激有关^[23-24]。这些研究都表明,miRNA 可以通过氧化应激来参与 NALFD 发病过程,而线粒体是氧化应激的主要场所,因此推测这些线粒体相关 miRNA 可能通过线粒体来参与 NALFD。

3.4 线粒体相关 miRNA 调控线粒体复合物 有研究表明,NASH 患者肝脏中存在线粒体 DNA 损伤,多个线粒体 DNA 编码的多肽蛋白表达降低,部分由线粒体 DNA 编码的复合物 I、III、IV 和 V (ATP 合成酶)活性降低,复合物 II (仅由核 DNA 编码)活性降低,而 NASH 患者中,这些复合物的活性比正常人降低 30% ~ 50%^[3]。而这些复合物活性下降导致活性氧簇的产生和 ETC 活性降低,ETC 活性降低可进一步损伤线粒体呼吸功能。

Jagannathan 等^[25]发现在 ATP6 位点,miRNA-378 靶向并结合线粒体转录组,而抑制 ATP6 (ATP 合酶 F0 复合体的亚基)会影响 ATP 生成。另外,miRNA-181c 也被证实可以靶向调控 ETC 复合物 IV 和线粒体细胞色素 C 氧化酶 I 的线粒体基因组亚基^[26]。miRNA-33a、miRNA-661、miRNA-4485 则可以分别通过影响线粒体复合物 I 亚单位 NDUFA5、线粒体复合物 III、线粒体复合物 I 的活性,引起线粒体功能障碍和肝损伤,因此推测线粒体相关 miRNA 可能通过调控线粒体复合物,引起线粒体功能障碍,从而参与 NAFLD 的发病过程。

3.5 其他特殊类型的 miRNA mitomiRNA 是一种可以在线粒体中定位的 miRNA,一般能同时靶向调控多个线粒体相关基因的 mRNA,影响三羧酸循环、脂代谢和氨基酸代谢等多种代谢途径^[27]。Bandiera

等^[28]在HeLa细胞的线粒体RNA中发现了13个含量丰富的核编码mitomiRNA,通过对其中4个靶点(miRNA-328、miRNA-494、miRNA-513和miRNA-638)的分析发现,其均与线粒体稳态相关。mitomiRNA的线粒体定位受动态调控,应激事件的发生,如创伤性脑损伤,与mitomiRNA的重新分布有关,表明mitomiRNA可能参与了线粒体功能的改变,并可能导致代谢性疾病患者出现线粒体功能障碍。

在NAFLD患者中,miRNA-34a随着病情加重而上升,而SIRT1的表达降低^[22]。抑制miRNA-34a则可以通过靶向SIRT1和激活PPAR α ,从而激活AMP活化蛋白激酶通路,改善肝脂肪变性,此外,其还可影响肝X受体等转录因子,进而调节体内能量平衡^[1, 29]。而miRNA-146则通过靶向肝脏线粒体载体蛋白,参与NASH的发病,将miRNA-146b类似物靶向输入NAFLD小鼠模型的肝细胞,可以有效缓解小鼠肝脂肪变性^[30]。虽然已证实多个mitomiRNA参与NAFLD的发病,但目前其与NAFLD发生相关的研究很少,具体机制尚不清楚。

4 总结与展望

近年来NAFLD的发病率呈上升趋势,严重危害人类健康,但目前仍缺乏特效的治疗措施。线粒体相关miRNA对线粒体功能有很大影响,而线粒体功能障碍在NAFLD发病机制中起重要作用。在组织、细胞、动物和分子多个维度的研究发现,线粒体相关miRNA对多条代谢通路有影响,对其进行调节可用于NAFLD的治疗,虽然还未应用于临床,但其有望成为NAFLD潜在的药物靶点。另外,由于miRNA在血液中的稳定性,其有可能作为NAFLD诊断及预后的分子标志物。总之,阐明线粒体相关miRNA参与NAFLD的作用机制,不但有助于对该病分子机制的研究,而且能为其诊疗和预防提供新的方法和思路。

参 考 文 献

- [1] Torres JL, Novo-Veleiro I, Manzanedo L, et al. Role of microRNAs in alcohol-induced liver disorders and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (36): 4104-4118. DOI: 10.3748/wjg.v24.i36.4104.
- [2] Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15 (1): 11-20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109.
- [3] Pérez-Carreras M, Del Hoyo P, Martín MA, et al. Defective hepatic mitochondrial respiratory chain in patients with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2003, 38 (4): 999-1007. DOI: 10.1053/jhep.2003.50398.
- [4] Mikhed Y, Daiber A, Steven S. Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 (7): 15918-15953. DOI: 10.3390/ijms160715918.
- [5] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (5): 1836-1846. DOI: 10.1002/hep.24001.
- [6] Gusdon AM, Song KX, Qu S. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and therapeutics from a mitochondria-centric perspective [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 637027. DOI: 10.1155/2014/637027.
- [7] Ao N, Yang J, Wang X, et al. Glucagon-like peptide-1 preserves non-alcoholic fatty liver disease through inhibition of the endoplasmic reticulum stress-associated pathway [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46 (4): 343-353. DOI: 10.1111/hepr.12551.
- [8] Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease [J]. *J Hepatol*, 2005, 42 (6): 928-940. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.03.004.
- [9] Cheng Y, Mai J, Hou T, et al. MicroRNA-421 induces hepatic mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease mice by inhibiting sirtuin 3 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474 (1): 57-63. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.04.065.
- [10] Ji J, Qin Y, Ren J, et al. Mitochondria-related miR-141-3p contributes to mitochondrial dysfunction in HFD-induced obesity by inhibiting PTEN [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16262. DOI: 10.1038/srep16262.
- [11] Zhang T, Hu J, Wang X, et al. MicroRNA-378 promotes hepatic inflammation and fibrosis via modulation of the NF- κ B-TNF α pathway [J]. *J Hepatol*, 2019, 70 (1): 87-96. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.026.
- [12] Poeta M, Pierri L, Vajro P. Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Children (Basel)*, 2017, 4 (8): pii: E66. DOI: 10.3390/children4080066.
- [13] Miao C, Xie Z, Chang J. Critical roles of microRNAs in the pathogenesis of fatty liver: new advances, challenges, and potential directions [J]. *Biochem Genet*, 2018, 56 (5): 423-449. DOI: 10.1007/s10528-018-9870-9.
- [14] Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (2): 193-199. DOI: 10.3748/wjg.14.193.
- [15] Zhang T, Zhao X, Steer CJ, et al. A negative feedback loop between microRNA-378 and Nr1f1 promotes the development of hepato-steatosis in mice treated with a high fat diet [J]. *Metabolism*, 2018, 85: 183-191. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.03.023.
- [16] Kurtz CL, Peck BC, Fannin EE, et al. MicroRNA-29 fine-tunes the expression of key FOXA2-activated lipid metabolism genes and is dysregulated in animal models of insulin resistance and diabetes [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (9): 3141-3148. DOI: 10.2337/db13-1015.
- [17] el Azzouzi H, Leptidis S, Dirks E, et al. The hypoxia-inducible microRNA cluster miR-199a/214 targets myocardial PPAR δ and impairs mitochondrial fatty acid oxidation [J]. *Cell Metab*, 2013, 18 (3): 341-354. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.08.009.
- [18] Rodrigues PM, Afonso MB, Simão AL, et al. miR-21 ablation and obeticholic acid ameliorate nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8 (4): e2748. DOI: 10.1038/cddis.2017.172.
- [19] Wan GX, Cheng L, Qin HL, et al. MiR-15b-5p is involved in doxorubicin-induced cardiotoxicity via inhibiting bcl-2 a signal in H9c2 cardiomyocyte [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2019, 19 (3): 264-275. DOI: 10.1007/s12012-018-9495-6.

- receptor deficiency confers colonization resistance to *Citrobacter rodentium* through modulation of innate lymphoid cells [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8 (3): 618-626. DOI: 10. 1038/mi. 2014. 94.
- [13] Zhu W, Yan J, Zhi C, et al. 1, 25 (OH)₂D₃ deficiency-induced gut microbial dysbiosis degrades the colonic mucus barrier in Cyp27b1 knockout mouse model [J]. *Gut Pathog*, 2019, 11: 8. DOI: 10. 1186/s13099-019-0291-z.
- [14] 王磊, 焦先婷, 魏真真, 等. 孕前和孕期维生素 D 缺乏对子代大鼠肠道菌群及抗菌肽 cathelicidin 的影响 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2018, 38 (8): 875-880. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2018. 08. 004.
- [15] 昌雪莲, 尚煜, 刘雅静, 等. 母孕期和婴儿早期钙剂补充对婴儿 BMI 及肠道菌群的影响 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52 (6): 642-646. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2018. 06. 014.
- [16] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (5): 1836-1846. DOI: 10. 1002/hep. 24001.
- [17] Acharya C, Bajaj JS. Gut microbiota and complications of liver disease [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46 (1): 155-169. DOI: 10. 1016/j. gtc. 2016. 09. 013.
- [18] Lim MY, You HJ, Yoon HS, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome [J]. *Gut*, 2017, 66 (6): 1031-1038. DOI: 10. 1136/gutjnl-2015-311326.
- [19] Yiu JH, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95 (1): 13-20. DOI: 10. 1007/s00109-016-1474-4.
- [20] Kanmani P, Kim H. Protective effects of lactic acid bacteria against TLR4 induced inflammatory response in hepatoma HepG2 cells through modulation of toll-like receptor negative regulators of mitogen-activated protein kinase and NF- κ B signaling [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1537. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 01537.
- [21] Liang Y, Lin C, Zhang Y, et al. Probiotic mixture of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* alleviates systemic adiposity and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease rats through Gpr109a and the commensal metabolite butyrate [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26 (4): 1051-1055. DOI: 10. 1007/s10787-018-0479-8.
- [22] Yadav AK, Tyagi A, Kumar A, et al. Adhesion of *Lactobacilli* and their anti-infectivity potential [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57 (10): 2042-2056. DOI: 10. 1080/10408398. 2014. 918533.
- [23] Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47 (2): 192-202. DOI: 10. 1111/apt. 14397.
- [24] Takada I, Makishima M. Control of inflammatory bowel disease and colorectal cancer by synthetic vitamin D receptor ligands [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24 (9): 868-875. DOI: 10. 2174/0929867323666161202145509.
- [25] Jin D, Wu S, Zhang YG, et al. Lack of vitamin D receptor causes dysbiosis and changes the functions of the murine intestinal microbiome [J]. *Clin Ther*, 2015, 37 (5): 996-1009. e7. DOI: 10. 1016/j. clinthera. 2015. 04. 004.
- [26] Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94 (6): 2557-2562. DOI: 10. 1073/pnas. 94. 6. 2557.
- [27] Barbáchano A, Fernández-Barral A, Ferrer-Mayorga G, et al. The endocrine vitamin D system in the gut [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 453: 79-87. DOI: 10. 1016/j. mce. 2016. 11. 028.
- [28] Stio M, Retico L, Annese V, et al. Vitamin D regulates the tight-junction protein expression in active ulcerative colitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51 (10): 1193-1199. DOI: 10. 1080/00365521. 2016. 1185463.
- [29] Wang F, Johnson RL, DeSmet ML, et al. Vitamin D receptor-dependent signaling protects mice from dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. *Endocrinology*, 2017, 158 (6): 1951-1963. DOI: 10. 1210/en. 2016-1913.
- [30] Su D, Nie Y, Zhu A, et al. Vitamin D signaling through induction of paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 498.
- [31] Yu S, Bruce D, Froicu M, et al. Failure of T cell homing, reduced CD4/CD8 α intraepithelial lymphocytes, and inflammation in the gut of vitamin D receptor KO mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (52): 20834-20839. DOI: 10. 1073/pnas. 0808700106.

(收稿日期: 2019-04-11)

(本文编辑: 刘欣)

(上接第 310 页)

- [20] Sun X, Li X, Ma S, et al. MicroRNA-98-5p ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R)-induced neuronal injury by inhibiting Bcl1 and promoting Nrf2/ARE signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507 (1-4): 114-121. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2018. 10. 182.
- [21] Elhanati S, Ben-Hamo R, Kanfi Y, et al. Reciprocal regulation between SIRT6 and miR-122 controls liver metabolism and predicts hepatocarcinoma prognosis [J]. *Cell Rep*, 2016, 14 (2): 234-242. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2015. 12. 023.
- [22] Dongiovanni P, Meroni M, Longo M, et al. miRNA signature in NAFLD: a turning point for a non-invasive diagnosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (12): pii: E3966. DOI: 10. 3390/ijms19123966.
- [23] Mosedale M, Eaddy JS, Trask OJ Jr, et al. miR-122 release in exosomes precedes overt tolvaipatan-induced necrosis in a primary human hepatocyte micropatterned coculture model [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 161 (1): 149-158. DOI: 10. 1093/toxsci/kfx206.
- [24] Lim E, Lim JY, Kim E, et al. Xylobiose, an alternative sweetener, ameliorates diabetes-related metabolic changes by regulating hepatic lipogenesis and miR-122a/33a in db/db mice [J]. *Nutrients*, 2016, 8 (12): pii: E791. DOI: 10. 3390/nu8120791.
- [25] Jagannathan R, Thapa D, Nichols CE, et al. Translational regulation of the mitochondrial genome following redistribution of mitochondrial microRNA in the diabetic heart [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8 (6): 785-802. DOI: 10. 1161/CIRCGENETICS. 115. 001067.
- [26] Das S, Bedja D, Campbell N, et al. miR-181c regulates the mitochondrial genome, bioenergetics, and propensity for heart failure *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e96820. DOI: 10. 1371/journal. Xpone. 0096820.
- [27] Dragomir MP, Knutsen E, Calin GA. SnapShot: unconventional miRNA functions [J]. *Cell*, 2018, 174 (4): 1038-1038. e1. DOI: 10. 1016/j. cell. 2018. 07. 040.
- [28] Bandiera S, Rüberg S, Girard M, et al. Nuclear outsourcing of RNA interference components to human mitochondria [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (6): e20746. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0020746.
- [29] Ding J, Li M, Wan X, et al. Effect of miR-34a in regulating steatosis by targeting PPAR α expression in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13729. DOI: 10. 1038/srep13729.
- [30] He S, Guo W, Deng F, et al. Targeted delivery of microRNA 146b mimic to hepatocytes by lactosylated PDMAEMA nanoparticles for the treatment of NAFLD [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46 (Suppl 2): 217-228. DOI: 10. 1080/21691401. 2018. 1453830.

(收稿日期: 2019-01-19)

(本文编辑: 饶颖)