

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260425

微RNA在代谢相关脂肪性肝病向肝细胞癌进展中的调控作用

颌佳丽, 刘要男, 赵 睿

兰州大学第二医院肝病科, 兰州 730030

通信作者: 赵睿, zhaor01515@163.com (ORCID: 0009-0004-2031-5592)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是全球慢性肝病的主要病因,最终可导致肝细胞癌的发生。本文概述了MAFLD的定义演变与流行病学负担,以及微RNA(miRNA)的生物合成与功能;详细综述了不同种类的miRNA通过调节脂质代谢、炎症与肝纤维化、氧化应激、内质网应激以及糖酵解等过程,在MAFLD进展中发挥重要调控作用,同时评估了miRNA作为诊断生物标志物与治疗靶点的应用前景。最后指出,尽管现有研究已揭示miRNA在MAFLD进展中的重要作用,但其临床转化仍面临诸多挑战,未来需开展更大规模研究以明确miRNA在MAFLD诊断与治疗中的实际价值,从而为精准医疗开辟新的路径。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 癌, 肝细胞; 微RNAs

基金项目: 国家自然科学基金(32060230); 甘肃省自然科学基金(20JR10RA718, 22JR5RA919)

The regulatory role of microRNA in the progression from metabolic dysfunction-associated fatty liver disease to hepatocellular carcinoma

XIE Jiali, LIU Yaonan, ZHAO Rui

Department of Hepatology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: ZHAO Rui, zhaor01515@163.com (ORCID: 0009-0004-2031-5592)

Abstract: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is the main cause of chronic liver disease around the world and can eventually lead to hepatocellular carcinoma. This article describes the evolution of the definition of MAFLD, the epidemiological burden of MAFLD, and the biosynthesis and biological functions of microRNA (miRNA), as well as the important role of various types of miRNA in the progression of MAFLD by regulating the processes such as lipid metabolism, inflammation and liver fibrosis, oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, and glycolysis. This article also evaluates the application prospect of miRNA as diagnostic biomarkers and therapeutic targets. It is pointed out that although existing studies have shown that miRNA plays an important role in the progression of MAFLD, there are still challenges in clinical translation, and large-scale studies should be conducted in the future to clarify the practical value of miRNA in MAFLD diagnosis and treatment, thereby providing new ways for precision medicine.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Carcinoma, Hepatocellular; MicroRNAs

Research funding: National Natural Science Foundation of China (32060230); Natural Science Foundation of Gansu Province (20JR10RA718, 22JR5RA919)

1 代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD) 定义演变与流行病学负担

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,

NAFLD)是全球慢性肝病的主要病因,其疾病发展从单纯性脂肪肝变性到非酒精性脂肪性肝炎,并可逐步进展为肝纤维化、肝硬化,最终导致肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生^[1]。2023年Delphi共识建议采用MAFLD替代NAFLD,以强调代谢异常的核心作用。

新定义摒弃了原有的排他性诊断,更符合该病常与病毒性或酒精性肝病共存的临床实际^[2-3]。因此,本文将统一采用MAFLD这一术语。

流行病学数据显示,全球MAFLD疾病负担呈迅速增长趋势。2021年全球约有12.7亿MAFLD患者,患病率达15 018/10万,其中东亚和南亚为高发区域^[4]。值得注意的是,我国普通人群中MAFLD患病率为28.83%,高于全球平均水平(25.24%),地理、民族差异及经济水平是主要影响因素。随着经济进一步发展,预计未来十年中国MAFLD患病率将持续上升^[5]。MAFLD以肝细胞脂质过度积累(脂肪变性)为特征,可进展为炎症更显著的代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH),最终导致HCC。预计未来十年内,全球MASH发病率将增长56%,影响世界约四分之一的人口^[6]。因此,深入探索MAFLD进展为HCC的分子与细胞机制,对于理解肝癌发生发展、识别高危人群以及开发早期干预策略具有重要意义。

2 微RNA(microRNA, miRNA)的生物合成及功能

miRNA是一类长度约22个核苷酸的非编码RNA,在基因表达调控中发挥关键作用。其生物合成始于细胞核内RNA聚合酶II转录生成初级转录本(pri-miRNA),经核内微处理器复合物(Drosha-DGCR8)加工形成前体miRNA(precursor microRNA, pre-miRNA),随后,pre-miRNA通过输出蛋白-5和鸟苷三磷酸Ran蛋白被输出至细胞质,由Dicer酶切割为双链RNA。最终,其中一条链装载入Argonaute(Ago)蛋白,形成RNA诱导的沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC),通过靶向mRNA的3'非翻译区(non-translational region,

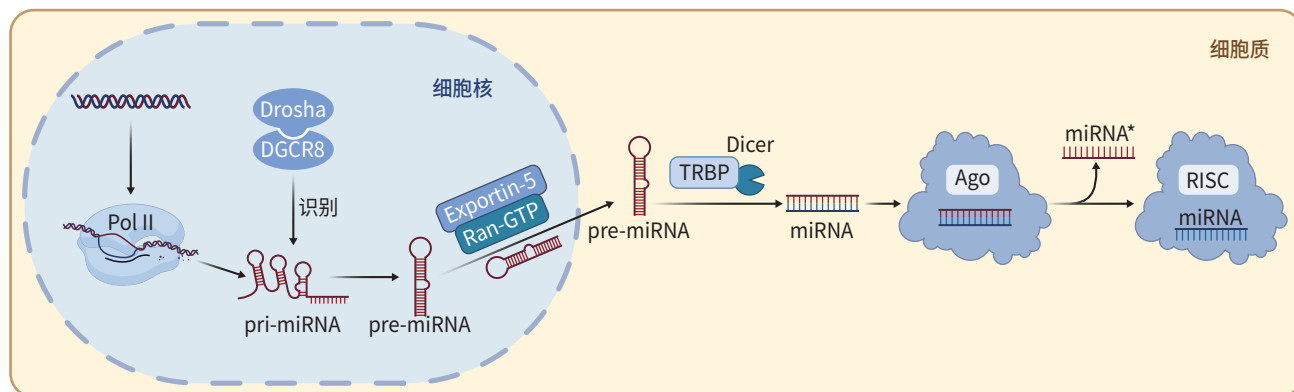
UTR)抑制基因表达^[7-9]。miRNA从细胞核转录到细胞质成熟的经典通路见图1。

miRNA通过识别靶mRNA的3'UTR中的互补靶位点,在转录后水平调控抑制基因表达,进而阻断蛋白质的合成,也可作为蛋白质表达的微调因子发挥作用,从而缓冲基因表达过程中受到的干扰^[9-11]。作为关键的基因表达微调因子,miRNA参与细胞凋亡、周期调控和发育等过程,其表达异常与癌症等多种疾病密切相关。因此,研究miRNA的分子多样性,有助于未来最大限度地降低癌症进展及相关病死率^[12-13]。近年研究表明,miRNA在MAFLD进展过程中发挥关键调控作用,影响肝细胞脂肪变性、炎症反应等病理过程,并通过调节细胞增殖、侵袭、复发和转移等行为参与MAFLD的发生与发展^[14-15]。因此,深入研究miRNA在MAFLD中的作用机制,对于研发新的诊断标志物及治疗策略具有重要意义。

3 miRNA在MAFLD进展中的核心调控作用

目前研究发现多种miRNA通过调节脂代谢、炎症反应及肝纤维化进程,共同推进MAFLD向MASH及肝癌发展。例如,miRNA-34a促进脂质生成与肝纤维化,miRNA-122加重脂质积累,miRNA-21加速肝纤维化进程等。此外,miRNA-26a及外泌体miRNA等也参与疾病调控^[16]。这些miRNA通过不同的病理生理机制显著促进MAFLD进展,不仅揭示了该病的分子基础,也为开发基于miRNA的早期诊断标志物和靶向治疗策略提供了重要依据。

3.1 miRNA-122 miRNA-122作为占据肝脏miRNA总量70%的核心分子,在MAFLD进展为HCC过程中发挥多层次调控作用^[17]。在代谢调控方面,miRNA-122通过



注:Pol II, RNA聚合酶II; Drosha-DGCR8, 微处理器复合物; pri-miRNA, 初级miRNA; pre-miRNA, 前体miRNA; Ran-GTP, 鸟苷三磷酸Ran蛋白; Exportin-5, 输出蛋白-5; TRBP, 反式激活应答RNA结合蛋白; Dicer, Dicer酶; Ago, Argonaute蛋白; RISC, RNA诱导的沉默复合物。

图1 miRNA的生物合成过程

Figure 1 Schematic diagram of miRNA biosynthesis

靶向抑制丙酮酸激酶肌肉同工酶 2 (pyruvate kinase muscle 2, PKM2), 调控糖酵解和脂质合成过程。在 MAFLD 中, miRNA-122 表达下调可导致 PKM2 升高, 促进 Warburg 效应和脂肪变性, 加速疾病进展, 同时通过促炎和抑制自噬进一步加剧肝损伤^[18]。研究还发现, 维甲酸相关孤儿受体 α 的激活可通过上调 miRNA-122, 从而抑制脂质生成、促进脂肪酸氧化, 改善脂肪变性、胰岛素抵抗及肝纤维化, 延缓 MASH 进展^[19]。在肿瘤抑制方面, miRNA-122 参与调控肝脏肿瘤的发生、侵袭和转移, 并在胆固醇和脂肪酸代谢中发挥关键作用^[20]。目前研究显示, 血清 miRNA-122 水平与肝脂肪变性严重程度相关, 可作为诊断 MAFLD 的生物标志物, 有助于识别疾病进展的特定途径, 可能比其他方法更有效地诊断 MAFLD^[21]。

3.2 脂质调控 miRNA 簇在 MAFLD 进展中的调控作用

3.2.1 miRNA-34a miRNA-34a 作为 MAFLD 进展中的关键调控因子, 可同时激活脂质吸收与脂肪生成途径, 抑制脂肪酸氧化, 并促进炎症反应和细胞凋亡, 形成复杂的代谢调控网络^[22]。在分子机制上, 肝脏 miRNA-34a 的表达受法尼酯 X 受体、小异二聚体伴侣和 p53 信号通路的精细调控。这些通路被抑制时将导致 miRNA-34a 表达上调, 进而加速 MAFLD 的疾病进展^[23-24]。值得注意的是, 动物实验证实, miRNA-34a 可通过特异性靶向抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome-proliferator-activated receptor α , PPAR α) 和去乙酰化酶 1 (sirtuin 1, SIRT1) 表达, 不仅减少脂肪酸 β 氧化, 还损害线粒体功能, 最终导致肝脏脂质堆积和胰岛素抵抗加重^[25]。目前认为, miRNA-34a 通过调节异常脂质代谢和炎症反应参与 MAFLD 发病机制, 且其在整个 MAFLD 病程中 (包括发病及进展) 持续存在, 因此可能比其他 miRNA 更具诊断可靠性^[26]。

3.2.2 miRNA-33b miRNA-33b 在 MAFLD 发病机制中发挥重要作用, 主要通过靶向抑制肝脏中脂肪酸合成关键基因固醇调节元件结合蛋白 1 表达, 促进脂质合成代谢。该调控作用导致肝脏脂质异常堆积, 诱发炎症反应和肝纤维化, 推动 MAFLD 进展。上述研究表明 miRNA-33b 在 MASH 发展中具有核心调控作用, 目前开发以 miRNA-33b 为特异性靶点的核酸药物 (如抗 miRNA-33b 寡核苷酸) 有望成为治疗 MASH 极具前景的新策略^[27]。

3.2.3 miRNA-30b-5p 在人肝癌细胞系模型中发现, miRNA-30b-5p 表达上调可产生显著的代谢调节效应: 一方面通过上调 PPAR α 促进脂肪酸氧化, 另一方面通过

下调固醇调节元件结合蛋白 1 抑制脂质合成, 从而有效减轻肝细胞脂肪沉积。此外, miRNA-30b-5p 还可靶向过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PPARGC1A) 基因, 通过调节线粒体功能和维持代谢平衡来影响 MAFLD 进程^[28]。然而, PPARGC1A 在 MAFLD 中的作用尚存争议。Huang 等报道其在 MAFLD 中表达降低, 且与 MAFLD 的严重程度呈负相关^[29]。因此, 明确 PPARGC1A 与 MAFLD 之间的相关性, 未来需要进一步研究。

3.2.4 miRNA-103-3p 研究发现, 酰基辅酶 A 氧化酶 1 (acyl-CoA oxidase 1, ACOX1) 是 miRNA-103-3p 的直接作用靶点。miRNA-103-3p 通过特异性抑制 ACOX1 表达, 阻碍脂肪酸氧化过程, 促进肝脏脂质沉积。该过程还会增强氧化应激并加剧炎症反应, 最终加重肝损伤。因此, 靶向抑制 miRNA-103-3p 以恢复 ACOX1 正常表达, 可能成为改善 MAFLD 的有效策略^[30]。研究还发现, miRNA-103-3p 的表达与 MAFLD 的脂肪变性活性、肝纤维化评分、分期及预后标志物相关, 提示其可能是 MAFLD 诊断的生物标志物^[31]。

3.2.5 miRNA-124-3p 在脂质应激条件下, miRNA-124-3p 呈显著过表达。通过直接靶向抑制前脂肪细胞因子 1 (preadipocyte factor 1, Pref-1) 表达, 促进肝细胞脂质合成与积累, 加重肝脂肪变性。相反, 下调 miRNA-124-3p 表达可解除对脂肪生成的抑制, 减少肝脏脂质堆积。这些发现表明, 靶向调控 miRNA-124-3p/Pref-1 轴可能为 MAFLD 治疗提供新的干预靶点^[32]。近期研究表明, miRNA-124-3p 可抑制与脂肪酸和甘油三酯分解相关的基因, 促进肝癌细胞中甘油三酯积累, 但其在代谢疾病中的具体作用尚不明确, 未来需进一步探索其作用^[33]。

3.2.6 miRNA-130b-5p 在高脂饮食诱导的 MAFLD 小鼠模型中, 肝组织 miRNA-130b-5p 表达显著上调。机制研究发现, miRNA-130b-5p 过表达可通过抑制胰岛素样生长因子结合蛋白 2 (insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2), 降低蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 亦称 AKT) 信号通路活性, 进而促进肝脏脂质合成和糖代谢紊乱, 加重脂质积累和胰岛素抵抗, 加速 MAFLD 进展。基于这些发现, 采用反义寡核苷酸等抗 miRNA-130b-5p 治疗策略, 恢复 IGFBP2/AKT 信号通路功能, 可能为 MAFLD 治疗提供新思路。然而, 目前结果仅涉及动物实验, 后续需对 MAFLD 患者组织标本进行

研究,以深入分析人类 MAFLD 中的 miRNA-130b-5p/IGFBP2/AKT 通路的作用,延缓 MAFLD 向 HCC 进展^[34]。

3.2.7 miRNA-379/miRNA-544 簇 研究^[35]显示,miRNA-379/miRNA-544 簇在高脂饮食或代谢应激条件下显著上调,其过表达可通过下调胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R),减弱胰岛素样生长因子信号,导致糖脂代谢失衡。同时,该 miRNA 簇还能抑制 δ 样同源物1(delta-like 1 homolog, DLK1)表达,解除对脂肪生成的负调控,促进肝脏脂质沉积。该研究首次阐明 miRNA-379/miRNA-544 簇通过 IGF1R/DLK1 轴调控肝脏脂代谢的具体机制,为 MAFLD 的精准治疗提供了新的分子靶点。然而,目前对 DLK1、IGF1/IGF1R 信号通路和 miRNA-379/miRNA-544 簇在肥胖介导的代谢功能障碍(如 MAFLD)中的潜在分子联系知之甚少,未来需进一步探索其在代谢功能障碍性疾病中的作用机制。

综上所述,现有研究结果表明,多个 miRNA 通过调控不同的靶基因与信号通路,在 MAFLD 的脂质代谢过程中构成复杂的调控网络。通过系统梳理,将这些具有重要功能的 miRNA 的表达变化、核心功能及其治疗潜力总结于表1。

3.3 内质网应激、氧化应激及糖酵解等调控 miRNA 簇在 MAFLD 进展中的调控作用

3.3.1 miRNA-26a 研究发现,内质网应激可特异性诱

导 miRNA-26a 表达上调。机制研究表明,miRNA-26a 通过抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶/真核翻译起始因子 2 α 亚基(eukaryotic translation initiation factor 2 subunit alpha, eIF2 α)信号通路的过度激活,能够有效减轻未折叠蛋白反应,进而缓解肝细胞脂质堆积和炎症反应,最终改善 MAFLD 的病理进程。这些发现揭示,内质网应激/miRNA-26a/eIF2 α 轴构成了 MAFLD 发生发展的关键调控回路。miRNA-26a 可能作为评估 MAFLD 患者内质网应激程度的潜在生物标志物,靶向内质网应激/miRNA-26a/eIF2 α 级联反应有望成为 MAFLD 新的治疗策略^[36]。

3.3.2 miRNA-137-3p 在 MAFLD 病理过程中,miRNA-137-3p 表达呈显著下调。研究发现,miRNA-137-3p 具有重要的肝脏保护作用,其机制主要涉及两个方面:一方面,其通过直接靶向抑制磷酸二酯酶 4D(phosphodiesterase 4D, PDE4D)表达,促进环磷酸腺苷降解,从而增强脂肪酸氧化并抑制脂质合成;另一方面,通过抑制 PDE4D 激活腺苷-磷酸活化蛋白激酶 α 亚基(AMP-activated protein kinase catalytic subunit alpha, AMPK α)信号通路,有效改善脂代谢紊乱和氧化应激。这些发现表明,miRNA-137-3p 可能成为 MAFLD 治疗的潜在分子靶点^[37]。

3.3.3 miRNA-122-5p 研究显示,与健康肝组织相比, MASH 患者肝组织中 miRNA-122-5p 表达水平显著降低,其下调会导致 PKM2 过度表达,进而激活 Kupffer 细胞

表1 MAFLD/MASH 中与脂代谢相关的 miRNA 的表达变化、分子机制及治疗潜力

Table 1 Summary of studies on expression changes, molecular mechanisms and therapeutic potential of miRNA related to lipid metabolism in MAFLD/MASH

miRNA	表达变化	核心靶点/通路	功能机制	治疗潜力	文献
miRNA-34a	上调	SIRT1、PPAR α	抑制脂肪酸氧化,促进炎症反应	拮抗剂则改善脂肪变性	[25]
miRNA-33b	上调	SREBP-1	促进胆固醇合成	抗 miRNA-33b 延缓 MASH 进展	[27]
miRNA-30b-5p	下调	SREBP-1	抑制脂质合成基因表达	模拟物减少肝细胞脂滴积累	[28]
miRNA-103-3p	上调	ACOX1	抑制过氧化物酶体 β 氧化	拮抗剂改善氧化应激	[30]
miRNA-124-3p	上调(高脂饮食小鼠)	Pref-1	负调控 Pref-1, 促进脂质积累	靶向 miRNA-124-3p/ Pref-1 轴或可改善肝脂肪变性	[32]
miRNA-130b-5p	上调	IGFBP2	抑制 AKT 通路,促进胰岛素抵抗	拮抗剂改善胰岛素敏感性	[34]
miRNA-379/miRNA-544 簇	上调(高脂饮食小鼠)	IGF1R/DLK1 信号	簇缺失改善代谢紊乱; miRNA-379 直接抑制 IGF1R 和 DLK1,促进脂质沉积	抑制该簇或可增强胰岛素样生长因子1信号,减轻 MAFLD	[35]

注: SIRT1, 去乙酰化酶1; PPAR α , 过氧化物酶体增殖物激活受体 α ; SREBP-1, 固醇调节元件结合蛋白1; MASH, 代谢相关脂肪性肝炎; ACOX1, 酰基辅酶A氧化酶1; Pref-1, 前脂肪细胞因子1; IGFBP2, 胰岛素样生长因子结合蛋白2; AKT, 蛋白激酶B; IGF1R 胰岛素样生长因子1受体; DLK1, δ 样同源物1; MAFLD, 代谢相关脂肪性肝病。

的糖酵解过程,形成促炎微环境,最终促进肝癌前病变发生。该研究首次阐明 miRNA-122-5p 通过调控 PKM2 介导的 Kupffer 细胞糖酵解重编程在 MASH 相关肝癌发生中的关键作用,为肝癌早期预防提供了新干预靶点^[38]。

3.3.4 miRNA-22 通过对人类 HCC 患者队列及多种小鼠模型的分析发现,miRNA-22 在 MASH 相关 HCC 进展过程中普遍下调。功能缺失研究表明,miRNA-22 缺失会导致多方面病理改变:(1)代谢失调,表现为线粒体功能障碍和糖脂代谢紊乱;(2)肿瘤微环境恶化;(3)促癌因子(如血小板反应蛋白 1 等)异常激活。这些改变协同促进 MASH 向 HCC 恶性转化。值得注意的是,miRNA-22 具有独特的双重功能:既能调控代谢稳态,又能抑制癌基因激活。基于这些发现,血清外泌体 miRNA-22 有望成为 HCC 早期预警的新型分子标志物^[39]。

综上所述,多种 miRNA 通过调控各自特异性靶标参与 MAFLD 中的内质网应激、氧化应激及糖酵解等多种病理生理过程。一些关键 miRNA 的表达谱、功能靶点与治疗应用前景系统归纳见表 2。

3.4 炎症与纤维化相关 miRNA 簇在 MAFLD 进展中的调控作用

3.4.1 miRNA-21-5p 研究表明,miRNA-21-5p 通过特异性抑制 PPAR α 表达,引发线粒体功能紊乱及肝脏脂毒性,进而促进肝脏炎症反应与纤维化进程,加速 MASH 向 HCC 的恶性转化^[40]。基于该机制,靶向抑制 miRNA-21-5p 有望成为治疗 MASH 并预防 HCC 的新策略,对伴有肥胖相关代谢紊乱的患者尤其具有重要临床意义。

3.4.2 miRNA-200 家族 miRNA-200 家族成员通过抑制

SIRT1 表达,显著加剧肝纤维化进程。研究发现,粒状头样转录因子 2 可通过双重机制发挥抗纤维化作用:一方面直接下调 miRNA-200 家族表达,恢复 SIRT1 活性;另一方面抑制丝裂原活化蛋白激酶信号通路激活,从而有效减轻肝脏炎症及纤维化程度^[41]。这些发现提示,粒状头样转录因子 2 可能成为 MAFLD 及其相关肝纤维化的潜在治疗靶点。

3.5 外泌体 miRNA 簇在 MAFLD 进展中的调控作用

3.5.1 miRNA-30a-3p 小细胞外囊泡中的 miRNA-30a-3p 被证实是脂肪肝发病过程中的关键效应分子。高通量 miRNA 测序分析发现,脂肪肝组织来源的小细胞外囊泡中 miRNA-30a-3p 表达水平显著上调,提示其靶向抑制可能成为治疗 MASH 及预防 HCC 的新型治疗方法^[42]。

3.5.2 miRNA-126 研究证实外泌体新型 miRNA-126 可通过特异性靶向芳香烃受体,促进 NOD 样受体家族含热蛋白结构域蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)基因转录并激活 NLRP3 炎性小体,从而在 MASH 相关血管内皮功能障碍中发挥重要作用,促进 MASH 的发生发展。但是,该 miRNA 在 MASH 与血管功能障碍中的潜在作用目前仅在细胞实验中得以验证^[43]。

3.5.3 间充质干细胞外泌体的治疗潜力 研究表明,间充质干细胞来源的外泌体(mesenchymal stem cell-derived exosomes, MSC-exo)通过其携带的特异性 miRNA 分子发挥重要调节功能^[44]。例如:(1)MSC-exo 递送的 miRNA-29b-3p 可通过调控 SIRT1 基因表达,有效改善衰老相关的胰岛素抵抗,该过程可借助基因编辑技术进行精确干预^[45]。(2)MSC-exo 来源的 miRNA-24-3p 通过靶

表 2 MAFLD/MASH 中与应激和代谢相关的 miRNA 的表达变化、分子机制及治疗潜力

Table 2 Summary of studies on expression changes, molecular mechanisms and therapeutic potential of stress and metabolism-related miRNA in MAFLD/MASH

miRNA	表达变化	核心靶点/通路	功能机制	治疗潜力	文献
miRNA-26a	下调(MAFLD)	内质网应激/eIF2 α 通路	内质网应激诱导 miRNA-26a 上调,反馈性缓解内质网应激和脂质积累;缺失加重肝损伤	恢复 miRNA-26a 水平或可减轻内质网应激和脂肪变性	[36]
miRNA-137-3p	下调(MAFLD)	PDE4D/AMPK α 通路	激活 AMPK α 减轻氧化应激和炎症反应;而拮抗剂则加重高脂肪饮食诱发的肝损伤	miRNA-137-3p 类似物或为抗氧化应激治疗策略	[37]
miRNA-122-5p	下调(MASH)	PKM2/糖酵解途径	下调导致 Kupffer 细胞 Warburg 效应增强,促进炎症反应和癌前病变	补充 miRNA-122-5p 或抑制 PKM2 可改善 MASH 进程	[38]
miRNA-22	下调(HCC/MASH)	TSP1/代谢相关基因	缺失促进肿瘤发生,影响线粒体功能和代谢重编程;多重调控致癌因子和分化相关基因	miRNA-22 替代疗法或可延缓 MASH 相关 HCC 进展	[39]

注:MAFLD,代谢相关脂肪性肝病;MASH,代谢相关脂肪性肝炎;eIF2 α ,真核翻译起始因子 2 α 亚基;PDE4D,磷酸二酯酶 4D;AMPK α ,腺苷-磷酸活化蛋白激酶 α 亚基;PKM2,丙酮酸激酶肌肉同工酶 2;HCC,肝细胞癌;TSP1,血小板反应蛋白 1。

向抑制干扰素基因刺激蛋白信号通路,在分子层面阻断MASH的发生和发展进程^[46]。

4 miRNA在MAFLD中的角色:从生物标志物到治疗靶点

目前,多种生物标志物已被用于MAFLD的诊断,有助于识别疾病进展相关的特定途径,如肝细胞死亡、氧化应激及炎症反应等。血清miRNA相较于传统方法可能更具诊断优势,有助于临床医生更早期诊断疾病。例如,miRNA-34a、miRNA-122等已被确定为区分MAFLD与MASH的潜在诊断标志物^[47]。此外,研究表明,通过miRNA微阵列和高通量测序等技术,可在多种具有预后指示价值的体液和组织样本中检测到循环miRNA的表达异常。随着相关技术发展,现已构建miRNA传感器及诱饵文库,用于评估miRNA的活性并抑制其在相关生理过程中的功能。此外,诸如萤光素酶报告基因实验、pull-down实验以及生物信息学分析等方法也被广泛应用于识别miRNA与mRNA之间的相互作用,从而为探索其治疗潜力提供潜在的分子靶点^[48-49]。

5 小结与展望

MAFLD发病机制涉及复杂的代谢调控过程。miRNA作为关键调控分子,通过调节脂代谢、炎症反应及免疫微环境等多种途径,参与从肝脂肪变性到肝癌的恶性演进过程。尽管目前对miRNA进行了广泛的临床前研究,但仅少数研究进入临床试验阶段,且多数研究主要依赖于高脂饮食小鼠模型,难以完全模拟人类MAFLD进展为HCC的复杂进程。此外,关于miRNA在人类肝脏疾病中的诊断与预后价值的明确证据仍较为缺乏^[50-51]。因此,基于生物标志物的诊断方法开发受到高度重视,并仍是当前研究的关键领域。解析MAFLD进展为HCC的分子异质性,最终实现从基础机制研究向临床转化的跨越,将为MAFLD进展为HCC精准治疗开辟新路径。总体而言,随着该领域研究的不断进步,未来需进行大规模实验研究进一步证实miRNA在MAFLD/MASH诊断中的临床应用价值。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 顾佳丽负责设计论文框架,起草论文,绘制图表,论文写作;刘要男负责论文修改;赵睿负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] TENG ML, NG CH, HUANG DQ, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(Suppl): S32-S42. DOI: 10.3350/cmh.2022.0365.
- [2] RINELLA ME, LAZARUS JV, RATZIU V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. J Hepatol, 2023, 79(6): 1542-1556. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
- [3] HUANG DQ, WONG VWS, RINELLA ME, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults[J]. Nat Rev Dis Primers, 2025, 11(1): 14. DOI: 10.1038/s41572-025-00599-1.
- [4] GUO ZW, WU DJ, MAO RH, et al. Global burden of MAFLD, MAFLD related cirrhosis and MASH related liver cancer from 1990 to 2021[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 7083. DOI: 10.1038/s41598-025-91312-5.
- [5] WU YK, ZHENG Q, ZOU BY, et al. The epidemiology of NAFLD in Mainland China with analysis by adjusted gross regional domestic product: A meta-analysis[J]. Hepatol Int, 2020, 14(2): 259-269. DOI: 10.1007/s12072-020-10023-3.
- [6] FANG J, CELTON-MORIZUR S, DESDOUETS C. NAFLD-related HCC: Focus on the latest relevant preclinical models[J]. Cancers, 2023, 15(14): 3723. DOI: 10.3390/cancers15143723.
- [7] BARTEL DP. Metazoan microRNAs[J]. Cell, 2018, 173(1): 20-51. DOI: 10.1016/j.cell.2018.03.006.
- [8] SHANG RF, LEE S, SENAVIRATHNE G, et al. MicroRNAs in action: Biogenesis, function and regulation[J]. Nat Rev Genet, 2023, 24(12): 816-833. DOI: 10.1038/s41576-023-00611-y.
- [9] BARTEL DP. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
- [10] GEBERT LFR, MACRAE IJ. Regulation of microRNA function in animals[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(1): 21-37. DOI: 10.1038/s41580-018-0045-7.
- [11] LEE YS, DUTTA A. MicroRNAs in cancer[J]. Annu Rev Pathol Mech Dis, 2009, 4: 199-227. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092222.
- [12] AHMAD S, KHAN H, MUTHONI NI, et al. Riding the wave of progress: Examining the current landscape and future potential of microRNAs in cancer gene therapy[J]. Curr Gene Ther, 2025. DOI: 10.2174/0115665232353538250318075057. [Epub ahead of print]
- [13] VENKATESH S, MANAZ PM, PRIYA MH, et al. Shedding light on the molecular diversities of miRNA in cancer- an exquisite mini review[J]. Mol Biotechnol, 2025, 67(11): 4025-4037. DOI: 10.1007/s12033-024-01312-5.
- [14] MORISHITA A, OURA K, TADOKORO T, et al. MicroRNAs and non-alcoholic steatohepatitis: A review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(19): 14482. DOI: 10.3390/ijms241914482.
- [15] MICHELOTTI GA, MACHADO MV, DIEHL AM. NAFLD, NASH and liver cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013, 10(11): 656-665. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.183.
- [16] HOCHREUTER MY, DALL M, TREEBAK JT, et al. MicroRNAs in non-alcoholic fatty liver disease: Progress and perspectives[J]. Mol Metab, 2022, 65: 101581. DOI: 10.1016/j.molmet.2022.101581.
- [17] JOPLING C. Liver-specific microRNA-122: Biogenesis and function[J]. RNA Biol, 2012, 9(2): 137-142. DOI: 10.4161/rna.18827.
- [18] HOSSAIN MM, MISHRA AK, YADAV AK, et al. MicroRNA-122 regulates inflammatory and autophagic proteins by downregulating pyruvate kinase M2 in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Mol Cell Biochem, 2025, 480(5): 3067-3078. DOI: 10.1007/s11010-024-05174-y.
- [19] CHAI C, COX B, YAISH D, et al. Agonist of RORA attenuates non-alcoholic fatty liver progression in mice via up-regulation of microRNA 122[J]. Gastroenterology, 2020, 159(3): 999-1014. e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.056.
- [20] CHUN KH. Molecular targets and signaling pathways of microRNA-122 in hepatocellular carcinoma[J]. Pharmaceuticals, 2022, 14(7): 1380. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071380.
- [21] YAMADA H, SUZUKI K, ICHINO N, et al. Associations between cir-

- culating microRNAs (miR-21, miR-34a, miR-122 and miR-451) and non-alcoholic fatty liver[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424: 99-103. DOI: 10.1016/j.cca.2013.05.021.
- [22] XU YY, ZHU YD, HU SW, et al. Hepatocyte miR-34a is a key regulator in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Mol Metab, 2021, 51: 101244. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101244.
- [23] JIAO Y, LU Y, LI XY. Farnesoid X receptor: A master regulator of hepatic triglyceride and glucose homeostasis[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(1): 44-50. DOI: 10.1038/aps.2014.116.
- [24] LEE J, PADHYE A, SHARMA A, et al. A pathway involving farnesoid X receptor and small heterodimer partner positively regulates hepatic sirtuin 1 levels via microRNA-34a inhibition[J]. J Biol Chem, 2010, 285(17): 12604-12611. DOI: 10.1074/jbc.M109.094524.
- [25] DING JX, LI M, WAN XY, 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.
- [26] LIU CH, AMPUERO J, GIL-GÓMEZ A, et al. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. J Hepatol, 2018, 69(6): 1335-1348. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.08.008.
- [27] MIYAGAWA S, HORIE T, NISHINO T, et al. Inhibition of microRNA-33b in humanized mice ameliorates nonalcoholic steatohepatitis[J]. Life Sci Alliance, 2023, 6(8): e202301902. DOI: 10.26508/lsa.202301902.
- [28] ZHANG Q, MA XF, DONG MZ, et al. MiR-30b-5p regulates the lipid metabolism by targeting PPARGC1A in Huh-7 cell line[J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1): 76. DOI: 10.1186/s12944-020-01261-3.
- [29] HUANG DQ, WONG VWS, RINELLA ME, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in adults[J]. Nat Rev Dis Primers, 2025, 11(1): 14. DOI: 10.1038/s41572-025-00599-1.
- [30] DING JX, XIA CX, CEN PP, et al. miR-103-3p promotes hepatic steatosis to aggravate nonalcoholic fatty liver disease by targeting of ACOX1[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(8): 7297-7305. DOI: 10.1007/s11033-022-07515-w.
- [31] GIMADIEV PP, NIIAZOV AR, MUKHIN VE, et al. The diagnostic importance of circulating microrna for non-alcoholic fatty liver disease: Literature review[J]. Russ Clin Lab Diagn, 2019, 64(12): 723-729. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-723-729.
- [32] WANG G, ZOU HB, LAI CY, et al. Repression of microRNA-124-3p alleviates high-fat diet-induced hepatosteatosis by targeting Pref-1[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 589994. DOI: 10.3389/fendo.2020.589994.
- [33] SHAW TA, SINGARAVELU R, POWDRILL MH, et al. MicroRNA-124 regulates fatty acid and triglyceride homeostasis[J]. iScience, 2018, 10: 149-157. DOI: 10.1016/j.isci.2018.11.028.
- [34] LIU XN, CHEN SH, ZHANG LJ. Downregulated microRNA-130b-5p prevents lipid accumulation and insulin resistance in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(1): E34-E42. DOI: 10.1152/ajpendo.00528.2019.
- [35] CAO CC, DUAN P, LI WC, et al. Lack of miR-379/miR-544 cluster resists high-fat diet-induced obesity and prevents hepatic triglyceride accumulation in mice[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 720900. DOI: 10.3389/fcell.2021.720900.
- [36] XU HX, TIAN Y, TANG DM, et al. An endoplasmic reticulum stress - MicroRNA-26a feedback circuit in NAFLD[J]. Hepatology, 2021, 73(4): 1327-1345. DOI: 10.1002/hep.31428.
- [37] YU YJ, HE CP, TAN SY, et al. MicroRNA-137-3p improves nonalcoholic fatty liver disease through activating AMPK α [J]. Anal Cell Pathol, 2021, 2021: 4853355. DOI: 10.1155/2021/4853355.
- [38] INOMATA Y, OH JW, TANIGUCHI K, et al. Downregulation of miR-122-5p activates glycolysis via PKM2 in Kupffer cells of rat and mouse models of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5230. DOI: 10.3390/ijms23095230.
- [39] GJORGJIEVA M, AY AS, CORREIA DE SOUSA M, et al. MiR-22 deficiency fosters hepatocellular carcinoma development in fatty liver[J]. Cells, 2022, 11(18): 2860. DOI: 10.3390/cells11182860.
- [40] RODRIGUES PM, AFONSO MB, SIMÃO AL, et al. MiR-21-5p promotes NASH-related hepatocarcinogenesis[J]. Liver Int, 2023, 43(10): 2256-2274. DOI: 10.1111/liv.15682.
- [41] WANG Y, ZENG ZS, GUAN L, et al. GRHL2 induces liver fibrosis and intestinal mucosal barrier dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease via microRNA-200 and the MAPK pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(11): 6107-6119. DOI: 10.1111/jcmm.15212.
- [42] CHEN X, CHEN S, PANG J, et al. Hepatic steatosis aggravates atherosclerosis via small extracellular vesicle-mediated inhibition of cellular cholesterol efflux[J]. J Hepatol, 2023, 79(6): 1491-1501. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.08.023.
- [43] CHEN QH, YE LF, HUANG LT, et al. Exosomal novel-miRNA-126 mediates vascular endothelial dysfunction by targeting AhR-NLRP3 pathway in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 10291. DOI: 10.1038/s41598-025-94917-y.
- [44] MEAD B, TOMAREV S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through miRNA-dependent mechanisms[J]. Stem Cells Transl Med, 2017, 6(4): 1273-1285. DOI: 10.1002/sctm.16-0428.
- [45] SU T, XIAO YZ, XIAO Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomal miR-29b-3p regulates aging-associated insulin resistance[J]. ACS Nano, 2019, 13(2): 2450-2462. DOI: 10.1021/acsnano.8b09375.
- [46] JIANG W, ZENG QM, LIU CH, et al. Huc-MSCs-derived exosomes alleviate non-alcoholic steatohepatitis by regulating macrophages polarization through miR-24-3p/STING axis[J]. Stem Cell Res Ther, 2025, 16(1): 74. DOI: 10.1186/s13287-025-04197-6.
- [47] CAI CZ, LIN YM, YU CH. Circulating miRNAs as novel diagnostic biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2019, 2019: 2096161. DOI: 10.1155/2019/2096161.
- [48] GJORGJIEVA M, SOBOLEWSKI C, DOLICKA D, et al. miRNAs and NAFLD: From pathophysiology to therapy[J]. Gut, 2019, 68(11): 2065-2079. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318146.
- [49] MULLOKANDOV G, BACCARINI A, RUZO A, et al. High-throughput assessment of microRNA activity and function using microRNA sensor and decoy libraries[J]. Nat Methods, 2012, 9(8): 840-846. DOI: 10.1038/nmeth.2078.
- [50] DRESCHER HK, WEISKIRCHEN S, WEISKIRCHEN R. Current status in testing for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. Cells, 2019, 8(8): 845. DOI: 10.3390/cells8080845.
- [51] WANG XW, HEEGAARD NHH, ØRUM H. MicroRNAs in liver disease [J]. Gastroenterology, 2012, 142(7): 1431-1443. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.04.007.

收稿日期: 2025-07-29; 录用日期: 2025-10-15

本文编辑: 刘晓红

引证本文: XIE JL, LIU YN, ZHAO R. The regulatory role of microRNA in the progression from metabolic dysfunction-associated fatty liver disease to hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(4): 943-949.

颜佳丽, 刘要男, 赵睿. 微RNA在代谢相关脂肪性肝病向肝细胞癌进展中的调控作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(4): 943-949.