

• 综 述 •

miRNAs 在肝脏疾病中的新进展*

吴 松 综述, 艾红梅 审校

(荆州市中心医院检验科, 湖北荆州 434020)

摘 要: 微小 RNA(miRNA) 是一类内源基因编码的非编码单链 RNA, 它的主要作用是调控蛋白合成。关于 miRNA 在肝病中的作用一直是近年来的研究热点。已有大量研究发现 miRNA 在不同类型的肝病及在同一疾病的不同时期都有表达, miRNA 检测对诊断和治疗肝病有重大帮助。该文就近年来关于 miRNA 在肝病中作用的研究进展作一综述。

关键词: 微小 RNA; 肝病; 生物标志物; 研究进展

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.03.025

中图法分类号: Q522; R575

文章编号: 1673-4130(2019)03-0359-05

文献标识码: A

New progress of miRNAs in liver diseases*

WU Song, AI Hongmei

(Department of Clinical Laboratory, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou, Hubei 434020, China)

Abstract: MicroRNA (microRNA) is a kind of non-coding single-stranded RNA encoded by endogenous genes. Its main function is to regulate protein synthesis. The role of microRNAs in liver diseases has been a research hotspot in recent years. A large number of studies have found that microRNAs are expressed in different types of liver diseases and at different stages of the same disease. Detection of microRNAs is of great help in the diagnosis and treatment of liver diseases. This article reviews the research progress of the role of microRNAs in liver diseases in recent years.

Key words: miRNA; liver disease; biomarker

肝脏疾病可以分为病毒性肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝、血色素沉积、自身免疫性肝炎(AIH)等。乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)和酒精是肝硬化和肝细胞癌最重要的病因。尽管疫苗预防及酒精控制有助于降低肝病的发病率,但是近年来肝病患者的数量仍居高不下。2016 年全世界有超过 100 万人死于肝硬化,给社会带来巨大的健康和经济压力^[1-2]。每年都有大量针对肝病的诊断和预后研究,希望找到一种新的生物标志物来诊断和预测肝病。微小 RNA(miRNA)是一种具有调节功能的内源性的非编码小分子 RNA,长度大为 20~25 个核苷酸。miRNA 能调节许多重要的生物学过程,如细胞生长、分化、发育、凋亡、宿主对病毒感染的反应等。miRNA 还参与了调控基因的表达,在很多疾病发生、发展过程中都起作用^[3]。此综述总结了一些 miRNA 的研究,研究对象主要是肝病患者肝组织和血清中获取的 miRNA,试图找到 miRNA 作为生物标志物在诊断肝脏疾病及预后中的意义。

1 乙型肝炎

CHEN 等^[5]研究发现,在由乙型肝炎引发的肝硬

化患者的血浆中 miR-106b 明显升高,同时 miR-181b 下降。联合使用 miR-106b 和 miR-181b 诊断乙型肝炎相关的肝硬化灵敏度为 0.86,特异度为 0.75。此外,他们还证明在比较乙型肝炎相关的肝硬化和非乙型肝炎相关肝硬化(如酗酒、血吸虫病、自身免疫性和胆汁性肝硬化)的患者之间 miR-106b 和 miR-181b 并无显著差异,这表明这些 miRNA 的血浆水平的差异与病因无关^[4]。有研究发现在青少年乙型肝炎患者的血浆中 16 种 miRNA 的水平升高,包括:miR-99a、miR-100、miR-122、miR-122*、miR-125b、miR-192、miR-192*、miR-193b、miR-194、miR-215、miR-365、miR-455-5p、miR-455-3p、miR-483-3p、miR-885-5p、miR-1247。这 16 种 miRNA 在 E 抗原阳性的患者的水平明显高于 E 抗原阴性的患者,同时这些 miRNA 还与乙型肝炎 DNA 的水平呈正相关,说明这些 miRNA 在青少年乙型肝炎患者病情的发展和发生中有着重要作用^[5]。JINATO 等^[6]发现用聚乙二醇干扰素 α-2a 治疗的乙型肝炎患者中,治疗效果明显的组(HBsAg 转阴)miR-185-5p 和 miR-186-5p 明显表达下调。

* 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会科研项目血防专项(WJ2017X024)。

本文引用格式:吴松,艾红梅. miRNAs 在肝脏疾病中的新进展[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(3): 359-363.

SINGH 等^[7]将慢性乙型肝炎的患者分为 4 组:免疫耐受组(IT)、急性病毒肝炎组(AVH)、无纤维化组、纤维化组(包括早期和晚期纤维化)。研究其肝组织中的 miRNA。他们发现在免疫耐受组 miR-199a-5p、miR-221-3p 和 Let-7a-3p 的水平升高。这些 miRNA 参与先天免疫反应和病毒复制。在 AVH 组, miR-125b-5p 和 miR-3613-3p 升高,而 miR-940 下降,这些 miRNA 可能通过 STAT3 通路影响细胞扩散。在早期纤维化组, miR-34b-3p、miR-1224-3p 和 miR-1227-3p 升高而 miR-499a-5p 下降。这些 miRNA 参与了慢性炎症的调节。在晚期纤维化过程中, miR-1、miR-10b-5p、miR-96-5p、miR-133b 和 miR-671-5p 上升,同时 miR-20b-5p 和 miR-455-3p 下降,这些 miRNA 可能会加速慢性疾病的发展。有趣的是,这 17 种 miRNA 中只有 8 种在血清中有相似的表达。

XING 等^[8]最近评价肝癌、肝硬化、慢性乙型肝炎患者血清中 miR-29 和 miR-122 水平。研究结果表明,肝癌和慢性乙型肝炎患者血清 miR-122 水平高于健康对照组。另一方面,与健康对照相比,miR-29 在肝硬化患者中下调,在慢性乙型肝炎患者中上调。此外,在慢性乙型肝炎患者血清 miR-29 和 miR-122 水平和 HBV DNA 之间存在正相关关系。作者认为,miR-29 表达下调可能与肝纤维化有关。LIU 等^[9]发现在由乙型肝炎引起的肝癌患者中 miR-15b 和 miR-130b 水平上调。作者联合 miR-15b 和 miR-130b 来区分肝癌与非肝癌患者,灵敏度为 98.3%,特异度为 91.5%。同时当血清甲胎蛋白(AFP) < 20 ng/mL 的早期肝癌患者中,也能用这些 miRNA 做出较好的诊断。AMIT 等^[10]发现与慢性乙型肝炎感染非肝癌患者相比,在慢性乙型肝炎引发的肝癌患者血清中 miR-126 and miR-142-3p 表达增加,miR-126 与 AFP 组合能有效区分慢性乙型肝炎患者中的肝癌患者。而 SAMEER 等^[11]则发现 miR-141 和 miR-200a 在肝细胞癌中明显下降,与肝硬化组及健康对照组比较有显著性差异。miR-141 和 miR-200a 可以用来鉴别健康人中的肝癌患者,ROC 曲线下面积分别为 0.85 和 0.82。此外,这两种 miRNA 在鉴别肝癌和肝硬化非肝癌患者时也有很好的准确性。

LI 等研究了大量慢性乙型肝炎患者(CHB)及乙型肝炎相关的肝癌患者的血浆微泡(MV)的 miRNA。作者发现 219 个 miRNA 仅在慢性乙型肝炎患者血浆微泡中表达,189 个 miRNA 仅表达于肝癌血浆微泡中,在这两组中有 53 个 miRNA 表达。其中靶基因与炎症反应相关的 miRNA 有:miR-1、miR-17、miR-20a、miR-23a、miR-30b、miR-128、miR-188-5p、miR-194、miR-377、miR-410、miR-432、miR-494、miR-936 和 miR-939。此外,miR-15b 和 miR-130b 在 CHB MV 中下调,但在 HCC MVs 中上调,这与 LIU 等^[12]

的结果一致。miR-125b 作为抑癌基因,在 CHB MV 中上调,HCC MV 下调。因此,这些结果表明,这些 miRNA 可作为 HCC 筛查的生物标志物,并可作为 CHB 的危险分层。CHAO 等^[13]在研究乙型肝炎引起的肝硬化患者及肝癌患者血清中 miRNA 水平时发现,肝硬化患者血清中 miR-16、miR-122、miR-221、miR-let-7b、miR-15b 的水平明显降低;当肝硬化进展为肝癌时,血清 miR-122、miR-let-7b 和 miR-15b 水平显著升高(P 分别为 0.046、0.043 和 0.044)。SONG 等^[14]在比较重度乙型肝炎及轻度乙型肝炎患者中发现,血清 miR-210 的表达与慢性乙型肝炎的严重程度呈正相关,同时与丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素呈正相关,与凝血酶原活性呈负相关。作者认为血清 miR-210 表达可能会导致肝细胞缺氧,从而加重肝炎的程度。YU 等^[15]发现与健康对照相比,miRNA-9-5p 在慢性乙型肝炎患者血清表达下降,同时还证明了 miRNA-9-5p 通过 TGFBR1 和 TGFBR2 Smads 途径抑制转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的产生,抑制肝星状细胞(HSC)的激活。FENG 等^[16]发现乙型肝炎病毒 X 蛋白(HBX)能抑制 miR-30e,从而诱导了 P4HA2 的表达,增强肝脏的胶原沉积,促进了肝纤维化和肝癌的发展。

乙型肝炎患者血清 miRNA 的表达是多变的,在乙型肝炎的不同阶段,乙型肝炎相关的肝硬化,乙型肝炎引发的肝癌中 miRNA 都有变化。还需要进一步的研究,希望找到灵敏度和特异度都好的 miRNA 来诊断这些疾病。

2 丙型肝炎

BIHRER 等^[17]证实慢性丙型肝炎患者血清中的 miR-122 水平明显高于与健康对照组。miR-122 与国际标准化(凝血酶原时间)比值(INR),肝纤维化程度及丙型肝炎 RNA 病毒含量没有相关性,但是 miR-122 还与丙型肝炎患者的 ALT、AST、组织学活性指数(HAI)及炎症活动呈正相关。在另外一项研究中,BIHRER 等^[18]发现与健康对照相比,miR-21 在慢性丙型肝炎患者和丙型肝炎引发的肝癌患者中明显升高,但是在这两组中 miR-21 水平相近,并没有差异。

最近,KUMAR 等^[19]对 25 例高病毒含量(> 10 000 IU)HCV-3 型感染患者血清 miR-122 的表达进行了评估。与对照组相比,miR-122 表达增加,miR-122 与 ALT、AST、病毒含量呈正相关。用 miR-122 区分这类患者和健康对照,ROC 曲线下面积为 0.929,灵敏度和特异都分别为 92.0% 和 84.0%。MURAKAMI 等^[20]把 HCV-1b 型感染患者分为持续病毒学应答组(SVR)和无应答组(NR),在两组患者肝组织活检中有 9 种 miRNA 的含量明显不同,分别是 miR-18a、miR-27b、miR-34b *、miR-122、miR-143、miR-145、miR-378、miR-422b *、miR-652。WAIDMANN 等^[21]对 HCV-1 型感染的患者血清中 miR-122

进行了研究,他们发现当这些患者用聚乙二醇化的干扰素- α 和利巴韦林治疗后,mir-122在SVR组和NR组中并没有显著性差异,说明mir-122并不适用于此类药物治疗效果的评价。然而在另外一项研究中发现,在用聚乙二醇化的干扰素和利巴韦林治疗的HCV-2型感染的患者中,mir-122在SVR组和NR组中有显著差异^[22]。Butt等^[23]评价了HCV-3型感染的患者血清及肝脏中mir-122的水平,发现与健康个体相比,肝脏中mir-122水平下降,血清中mir-122水平升高,两者呈显著的负相关。同时,使用聚乙二醇化干扰素和利巴韦林治疗此类患者,发现与NR组相比,SVR组中血清mir-122显著升高,说明了mir-122具有预测治疗效果的潜力。ABIGAIL等^[24]发现在HCV感染的患者中miR-208b和miR-499a-5p表达增加。同时在另一项研究中他们还发现miR-208b、miR-499a-5p会通过抑制1型干扰素受体链的表达从而抑制1型干扰素,影响丙型肝炎的治疗。

ZHANG等^[25]研究发现,HCV感染者肝组织中miR-155明显高于对照组及非酒精性脂肪肝(NASH)组。同时在。在用干扰素和利巴韦林治疗后,SVR组中的miR-155表达水平较低,说明miR-155具有预测治疗效果的潜力。在另外一项研究中,Zhang等对118例慢性丙型肝炎患者和95例HCC患者的血清mir-143和mir-215的表达情况进行了比较。这两种miRNA的水平在慢性HCV和HCC组中都升高。在鉴别慢性HCV患者组和健康对照组时,mir-143的ROC曲线下面积为0.617(灵敏度78.0%,特异度64.0%);mir-215的ROC曲线下面积为0.802(灵敏度78.0%,特异度89.0%)。在鉴别HCC患者和健康对照组时,mir-143的ROC曲线下面积为0.795(灵敏度73.0%,特异度83.0%);mir-215的ROC曲线下面积为0.816(灵敏度80.0%,特异度91.0%)^[26]。

miR-122在丙型肝炎患者中研究较多,它在不同亚型的丙型肝炎患者诊断和治疗中的表现是不同的。此外一些其他的miRNA在丙型肝炎的诊断和治疗中也有重要的作用。

3 非酒精性脂肪肝(NAFLD)

CERMELLI等评价了miR-16、miR-21、miR-34a和miR-122在慢性HCV感染和NAFLD中的表达。他们发现在与健康对照比较时,HCV组和NAFLD组患者血清中除了mir-21水平无明显变化外,mir-16、mir-34a和mir-122的表达均有升高。mir-34a和mir-122与ALT、AST、纤维化程度、炎症活动呈正相关。在NAFLD患者中,mir-122也与血清脂质水平(总胆固醇和低密度脂蛋白)相关。miR-34a和mir-122还可以用来区分NAFLD患者的不同阶段,包括NAFLD简单脂肪变性(NAFLD-ss)和非酒精性脂肪炎(NAS),mir-34a的ROC曲线下面积为0.75,mir-122的ROC曲线下面积为0.70。因此,mir-34a和

mir-122可能是NAFLD中有用的诊断生物标志物^[27]。

同样,MIYAAKI等^[28]对NAFLD患者肝活检和血清样本的mir-122表达进行了评估,发现血清mir-122与肝mir-122有显著相关性。此外,轻度脂肪变性的患者血清mir-122表达量低于重度脂肪变性患者。与轻度纤维化(F0或F1)患者相比,重度纤维化(大于F1)患者血清mir-122的表达水平也较低。作者构建了血清mir-122的ROC曲线,作为肝纤维化的预测因子,并发现ROC曲线下面积(0.820)大于透明质酸和IV型胶原蛋白的ROC曲线下面积,两者都是肝纤维化相关的标志物。

最近,PIROLA等^[29]研究证实,NAFLD(SS和NASH)患者血清mir-122、mir-192和mir-375水平均上调。这些miRNA与疾病的严重程度相关,在NASH患者中表达的miRNA高于SS患者。尽管如此,这些miRNA与脂肪肝浸润和小叶炎症的严重程度无关。另一方面,mir-122与纤维化程度、AST、ALT和GGT相关。YANG等^[30]在非酒精性脂肪性肝纤维化患者中发现,miR-130a-3p能降低HSC的活化,诱导HSC的凋亡。它作用的靶基因是生长因子受体(TGFR)1和2,这为治疗肝纤维化提供了帮助。

4 其他肝脏疾病

MIGITA等^[31]对46例1型自身免疫性肝炎(AIH)的患者血清miR-21和miR-122表达进行了评价。与慢性丙型肝炎患者和健康对照组相比,miR-21和miR-122在AIH患者中发现有上调。miR-21和miR-122均与ALT和AST呈正相关,但与IV型胶原无显著相关性。虽然miR-21和miR-122在晚期纤维化患者中表达较低,但只有miR-21与肝坏死的分级呈正相关。此外,还证实这些miRNA在未治疗的AIH患者中上调,但在激素治疗后的AIH患者中下调。

NINOMIYA等^[32]对原发性胆汁性胆管炎(PBC)患者的miRNA表达进行评估,这是一种自身免疫性疾病,其特点是胆管的渐进性破坏和抗线粒体抗体(AMA)阳性。作者发现在PBC患者中miR-197-3p和miR-505-3p与健康人、CHB患者和慢性HCV患者相比下调。此外,TAN等^[33]发现,PBC患者与健康个体相比,血清miR-122和miR-141-3p水平上调,miR-26b-5p下调。作者联合使用这3个miRNA区分PBC患者和健康人,ROC曲线下面积为0.905(灵敏度80.5%;特异度88.3%)。此外,该miRNA小组的诊断性能优于ALP和抗核抗体,但灵敏度和特异度低于AMA。KONSTANTINA等^[34]在对原发性硬化性胆管炎(PSC)患者研究中发现PSS患者中miR-200b表达升高,同时促性腺激素释放激素(GnRH)和促性腺激素释放激素受体亚型(GnRHR1)的表达也升高。通过体外实验证实,通过抑制miR-

200b 或 GnRHR1 的表达,都可以减少胆管细胞和 HSC 细胞中纤维化基因的表达。NAN 等^[35]也用过 PSC 的小鼠模型证实,延长黑暗可以降低 miR-200b 的表达,从而降低肝纤维化程度。

酒精性肝病是肝硬化的主要原因之一,可在组织学上表现为脂肪变性、脂肪肝和肝硬化。Chen 等发现了一种血清 miRNA 模式,可以用来区分酒精性脂肪肝患者 (ASH) 和健康受试者,包括 3 种上调的 miRNA: miR-135b、miR-490、miR-761; 2 种下调的 miRNA: miR-203 和 miR-214。BLAYA 等研究发现,28 例酒精性肝炎 (AH) 患者血清 miR-182 水平较对照组上调,但与疾病严重程度和死亡率无相关性。相反,miR-182 在肝脏的表达与疾病的严重程度和死亡率有关;因此,作者认为血清 miR-182 水平可能不适合作为一个评价 AH 的生物标志物。LI 等发现,与健康人相比,血清 miR-223 水平在嗜酒者中被上调。作者进一步证明,miR-223 能抑制酒精性肝病患者的肝中性粒细胞浸润^[36]。

血吸虫肝病是血吸虫属寄生虫引起的慢性疾病,它影响了全球超过 2 亿人,成为了热带和发展中国家的主要健康和经济损失。SANDRINE 等通过研究日本血吸虫肝病患者的肝组织中的 miRNA 发现,与健康对照组相比,日本血吸虫肝病组除了 miR-663b 表达偏低,有 9 种 miRNA 表达升高:miR-4521、miR-31-5p、miR-222-3-p、miR-221-3-p、miR-10a-5p、miR-138-5p、miR-146b-5p、miR-150-5p、miR-199a-3p^[37]。WANG 等^[38]研究发现绿原酸治疗血吸虫肝纤维化,主要通过 IL-13、micro-21、smad7 作用,绿原酸能抑制 micro-21 和结缔组织生长因子 mRNA 的表达,促进 smad7 的表达。

5 总 结

肝病是全世界面临的一个重要的公共健康问题,由肝炎造成死亡率和医疗费用都在逐年增加。一个好的生物标志物能有效改善肝脏疾病的诊断和预后,减少与之相关的健康、社会和经济影响。在过去的 10 年中,关于循环的 miRNAs 作为肝脏疾病的生物标志物的发表的数据已经大量增加。一些 miRNA,如 miR-122,已经证明了作为多种肝脏疾病的诊断和预后工具的潜力。同时其他 miRNA,如 miR-34a、miR-192 和 miR-885-5p,似乎更具有疾病特异性,而这些 miRNA 的潜力作为生物标志物需要进一步的研究。有很多 miRNA 作用的靶点也有大量的报道,为我们研究药物提供了依据。相信随着临床研究的进展,一定会克服肝病诊断及治疗方面的难题。

参考文献

[1] REHM J, TAYLOR B, MOHAPATRA S, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Drug Alcohol Rev, 2010, 29(4): 437-

445.
[2] FAN J G. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(Suppl 1): 11-17.
[3] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116: 281-297.
[4] CHEN Y J, ZHU J M, WU H, et al. Circulating microRNAs as a Fingerprint for Liver Cirrhosis[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66577.
[5] WINTHER T N, BANG-BERTHELSEN C H, HEI BERG I L, et al. Differential plasma microRNA profiles in HBeAg positive and HBeAg negative children with chronic hepatitis B[J]. PLoS One. 2013; 8(3): e58236.
[6] JINATO T, CHUAYPEN N, POOMIPAK W, et al. Original Research: Analysis of hepatic microRNA alterations in response to hepatitis B virus infection and pegylated interferon alpha-2a treatment, [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2016, 241(16): 1803-1810.
[7] SINGH A K, ROOGE S B, VARSHNEY A, et al. Global micro RNA expression profiling in the liver biopsies of hepatitis B Virus infected patients suggests specific miRNA signatures for viral persistence and hepatocellular injury[J]. Hepatology, 2017, 67(5): 1695-1709.
[8] XING T J, JIANG D F, HUANG J X, et al. Expression and clinical significance of miR-122 and miR-29 in hepatitis B virus-related liver disease[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(3): 7912-7918.
[9] LIU A M, YAO T J, WANG W, et al. Circulating miR-15b and miR-130b in serum as potential markers for detecting hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study[J]. BMJ Open, 2012, 2(2): e000825.
[10] GHOSH A, GHOSH A, DATTA S, et al. Hepatic miR-126 is a potential plasma biomarker for detection of hepatitis B virus infected hepatocellular carcinoma[J]. Int J Cancer, 2016, 138(11): 2732-2744.
[11] DHAYAT S A, HÜSING A, SENNINGER N, et al. Circulating microRNA-200 family as diagnostic marker in hepatocellular carcinoma[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140066.
[12] LI H, SUN L, CHEN X, et al. Microvesicle microRNA profiles and functional roles between chronic hepatitis B and hepatocellular carcinoma[J]. Clin Transl Oncol, 2014, 16(3): 315-321.
[13] HUNG C H, HU T H, LU S N, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for diagnosis of early hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B virus[J]. Int J Cancer, 2016, 138(3): 714-720.
[14] SONG G, JIA H, XU H, et al. Studying the association of microRNA-210 level with chronic hepatitis B progression [J]. J Viral Hepat, 2014, 21(4): 272-280.
[15] YU F, CHEN B, FAN X, et al. Epigenetically-Regulated MicroRNA-9-5p Suppresses the Activation of Hepatic Stellate Cells via TGFBR1 and TGFBR2[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 43(6): 2242-2252.

- [16] FENG G X, LI J, YANG Z, et al. Hepatitis B virus X protein promotes the development of liver fibrosis and hepatoma through downregulation of miR-30e targeting P4HA2 mRNA[J]. *Oncogene*, 2017, 36(50):6895-6905.
- [17] BIHRER V, FRIEDRICH-RUST M, KRONENBERGER B, et al. Serum miR-122 as a biomarker of necroinflammation in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106(9):1663-1669.
- [18] BIHRER V, WAIDMANN O, FRIEDRICH-RUST M, et al. Serum microRNA-21 as marker for necroinflammation in hepatitis C patients with and without hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):e26971.
- [19] KUMAR S, CHAWLA Y K, GHOSH S, et al. Severity of hepatitis C virus (genotype-3) infection positively correlates with circulating microRNA-122 in patients sera[J]. *Dis Markers*, 2014, 2014:435476.
- [20] MURAKAMI Y, TANAKA M, TOYODA H, et al. Hepatic microRNA expression is associated with the response to interferon treatment of chronic hepatitis C[J]. *BMC Med Genomics*, 2010, 3:48.
- [21] WAIDMANN O, BIHRER V, KRONENBERGER B, et al. Pretreatment serum microRNA-122 is not predictive for treatment response in chronic hepatitis C virus infection[J]. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(5):438-441.
- [22] SU T H, LIU C H, LIU C J, et al. Serum microRNA-122 level correlates with virologic responses to pegylated-interferon therapy in chronic hepatitis C[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(19):7844-7849.
- [23] BUTT A M, RAJA A J, SIDDIQUE S, et al. Parallel expression profiling of hepatic and serum microRNA-122 associated with clinical features and treatment responses in chronic hepatitis C patients[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21510.
- [24] JARRET A, MCFARLAND A P, HORNER S M, et al. Hepatitis-C-virus-induced microRNAs dampen interferon-mediated antiviral signaling[J]. *Nat Med* 2016, 22(12):1475-1481.
- [25] ZHANG Y, WEI W, CHENG N, et al. Hepatitis C virus-induced up-regulation of microRNA-155 promotes hepatocarcinogenesis by activating Wnt signaling[J]. *Hepatology*, 2012, 56(5):1631-1640.
- [26] ZHANG Z Q, MENG H, WANG N, et al. Serum microRNA 143 and microRNA 215 as potential biomarkers for the diagnosis of chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9:135.
- [27] CERMELLI S, RUGGIERI A, MARRERO J A, et al. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):e23937.
- [28] MIYAAKI H, ICHIKAWA T, KAMO Y, et al. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2014, 34(7):e302-e307.
- [29] PIROLA C J, FERNÁNDEZ GIANOTTI T, CASTAÑO GO, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease; from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis[J]. *Gut*, 2015, 64(5):800-812.
- [30] WANG Y, DU J, NIU X, et al. MiR-130a-3p attenuates activation and induces apoptosis of hepatic stellate cells in nonalcoholic fibrosing steatohepatitis by directly targeting TGFBR1 and TGFBR2[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(5):e2792.
- [31] KIYOSHI M, ATSUMASA K, HIDEKO K, et al. Circulating microRNA Profiles in Patients with Type-1 Autoimmune Hepatitis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0136908.
- [32] MASASHI N, YASUTERU K, RYO F, et al. Distinct microRNAs expression profile in primary biliary cirrhosis and evaluation of miR 505-3p and miR197-3p as novel biomarkers[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6):e66086.
- [33] YOUWEN T, TENGLI P, YUN Y, et al. Serum microRNAs as potential biomarkers of primary biliary cirrhosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e111424.
- [34] KYRITSIS K, MENG F, ZHOU T, et al. Knockdown of hepatic gonadotropin-releasing hormone by vivo-morpholino decreases liver fibrosis in multidrug resistance gene 2 knockout mice by down-regulation of miR-200b[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(7):1551-1565.
- [35] WU N, MENG F, ZHOU T, et al. Prolonged darkness reduces liver fibrosis in a mouse model of primary sclerosing cholangitis by miR-200b down-regulation[J]. *FASEB J*, 2017, 31(10):4305-4324.
- [36] CHEN Y P, JIN X, XIANG Z, et al. Circulating MicroRNAs as potential biomarkers for alcoholic steatohepatitis[J]. *Liver Int*, 2013, 33(8):1257-1265.
- [37] CABANTOUS S, HOU X, LOUIS L, et al. Evidence for an important role of host microRNAs in regulating hepatic fibrosis in humans infected with *Schistosoma japonicum* [J]. *Int J Parasitol*, 2017, 47(13):823-830.
- [38] WANG Y, YANG F, XUE J, et al. Antischistosomiasis liver fibrosis effects of chlorogenic acid through IL-13/miR-21/Smad7 signaling interactions in vivo and in vitro [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(2): pii: e01347-16.