

· 综 述 ·

LncRNA 与肝脏糖脂代谢的研究进展

陈晓晓, 孙琛, 刘畅, 吴洁

中国药科大学 生命科学与技术学院, 江苏 南京 210000

陈晓晓, 孙琛, 刘畅, 等. LncRNA 与肝脏糖脂代谢的研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(1): 40-52.

Chen XX, Sun C, Liu C, et al. LncRNA in hepatic glucose and lipid metabolism: a review. Chin J Biotech, 2021, 37(1): 40-52.

摘 要: 长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) 因参与多个层级上的生物进程而成为当下生命科学领域的研究热点。LncRNA 可以与 DNA、RNA 和蛋白质等生物分子结合, 并进一步影响靶基因的转录、翻译以及翻译后修饰等过程, 从而发挥在细胞生理代谢过程中的调控作用。目前研究显示, lncRNA 通过多种途径在肝脏代谢中发挥重要作用。文中以 lncRNA 的功能及其与肝脏能量代谢和相关疾病的关系为着眼点, 阐述了 lncRNA 发挥作用的机制以及未来的研究前景。

关键词: 长链非编码 RNA, 肝脏, 糖代谢, 脂代谢

LncRNA in hepatic glucose and lipid metabolism: a review

Xiaoxiao Chen, Chen Sun, Chang Liu, and Jie Wu

School of Life Science & Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China

Abstract: In recent years, long non-coding RNA (lncRNA) has been proved to be involved in the regulation of biological processes at various levels, attracting research interests in life science. LncRNA possesses the unique capability and exert discrete effects on transcription, translation and post-translational modification of the target genes through interacting with DNA, RNA and protein. Current studies have revealed that lncRNA plays an important role in hepatic metabolism via diverse pathways. This review focuses on the function of lncRNA and its relationship with hepatic energy metabolism and the correlated diseases, to elucidate the underlying mechanisms and prospects of lncRNA researches.

Keywords: lncRNA, liver, glucose metabolism, lipid metabolism

人类基因组中, 大约有 93% 的 DNA 可以被转录成为 RNA, 但其中只有 2% 的 RNA 具有蛋白质编码功能, 其余 98% 的 RNA 均为非编码 RNA (Non-coding RNA, ncRNA)^[1]。根据长度不同,

大于 200 nt 的 ncRNA 被称为 lncRNA, 短于 200 nt 的则被归为小非编码 RNA (Small ncRNAs, sncRNA)。得益于全基因组测序技术和高通量测序技术高速发展, 大量 lncRNA 分子被发现, 科

Received: April 15, 2020; **Accepted:** June 30, 2020

Supported by: National Natural Science Foundation of China (No. 81800512), Natural Science Foundation of Jiangsu Province, China (No. BK20180554).

Corresponding author: Jie Wu. Tel/Fax: +86-25-83271242; E-mail: wujie@cpu.edu.cn

国家自然科学基金 (No. 81800512), 江苏省自然科学基金 (No. BK20180554) 资助。

网络出版时间: 2020-08-13

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20200812.1047.004.html>

研工作者开始重新认识这一基因组中的“暗物质”^[2]。相关报道显示,与短链的 sncRNA 不同, lncRNA 可以形成复杂的高级结构,核苷酸长链中承载着更多的生物信息,具有表观遗传学调控、转录调控、转录后调控、翻译调控及翻译后调控等多个层次的调控能力^[3]。随着研究的深入,科研工作者发现 lncRNA 在癌症、代谢性疾病、神经退行性疾病等多种疾病中发挥着重要的作用^[4]。因此, lncRNA 也逐渐成为生命科学领域内研究的热点。

近年来, lncRNA 在代谢性疾病中发挥的作用逐渐受到重视。在糖尿病、高血脂症、非酒精性脂肪肝等疾病中, lncRNA 表达模式与疾病的发展进程密切相关^[5]。肝脏作为人体重要的代谢器官,对人体稳态的维持极为重要,研究 lncRNA 在肝脏代谢中起到的作用,将为日后相关代谢性疾病的诊断、治疗和预后分析提供重要依据和全新方法。因此,本文将对 lncRNA 的作用机制及其在肝脏糖脂代谢中的调控模式和相关靶点进行全面综述,以期为后续学者开展相关研究提供思路。

1 LncRNA 的产生、分类及功能

lncRNA 曾被认为是基因组中的“暗物质”,在发现之初并没有引起研究者的重视,例如 H19 和 Xist 在前基因组时代就被发现,但直到 21 世纪初,与之相关的研究才陆续见诸报道。在该领域的研究初始阶段,研究者普遍认为 lncRNA 不具有编码蛋白质的能力,故将这一类 RNA 称为非编码 RNA,但随着研究深入,研究者开始发现,一些 lncRNA 具有小的开放阅读框 (Open reading frame, ORF),可翻译出短肽,这些来自 lncRNA 的短肽同样被认为具有调控其他蛋白的能力。lncRNA 的来源主要包括以下 5 种:(1) 由结构中断的编码基因形成的 lncRNA;(2) 染色质重组时产生的 lncRNA;(3) 在复制过程中反移位形成的 lncRNA;(4) 与局部复制子串联产生的 lncRNA;

(5) 基因中插入转座子形成的 lncRNA^[6]。与 mRNA 相似, lncRNA 的转录同样由 RNA 聚合酶 II 完成,经过剪切形成成熟的 lncRNA,具有“5'帽子结构”和“3'poly A 尾巴”,同一基因可以形成不同转录本的 lncRNA。与 mRNA 比较而言, lncRNA 种类更加繁多,但其表达水平却远低于 mRNA。目前研究发现,多个物种基因组内均存在 lncRNA,但与 mRNA 相比, lncRNA 在不同物种之间的保守性相对较差。

lncRNA 的分类通常基于其功能和基因组中与附近基因的位置关系。其种类可被分为:(1) 基因间 lncRNA,这类 lncRNA 位于两个蛋白质编码基因的中间,其转录活性同样受到表观遗传的调控。(2) 内含子 lncRNA,这类 lncRNA 来自某个基因的 DNA 序列内部,与该基因内含子的正义链或反义链的部分序列相同。与基因间 lncRNA 相比,内含子 lncRNA 的保守性更差。(3) 正义 lncRNA。(4) 反义 lncRNA。(3) 和 (4) 这两类 lncRNA 转录自蛋白质编码基因的外显子,既可以包括整个蛋白编码基因,也可以与该基因部分重叠。(5) 增强子 lncRNA,这一类 lncRNA 转录自蛋白质编码基因的启动子区域^[7]。

与微小 RNA (miRNA) 不同, lncRNA 具有复杂的二级结构和三级结构,可以在组成蛋白复合物的过程中起到“支架”的作用,实现不同信号通路之间信息的交叉和整合,或者与单独的蛋白质进行结合,在翻译后水平调控蛋白质的功能和(或)稳定性。目前,随着高通量测序技术的发展,对 lncRNA 的二级结构的检测也成为可能。RNA 结构探针技术的应用揭示了部分较为重要的 lncRNA 的二级结构,例如,HOX 基因座转录而来的反义 RNA (HOX tran antisense RNA, HOTAIR) 具有 4 个结构域,由 36 个螺旋、38 个锥形、34 个内部环和 19 个连接区组成,进化上保守;核富集常染色体转录本 1 (Nuclear-enriched abundant transcript 1, NEAT1) 形成 4 个结构域,

并且 NEAT1_L (NEAT1 其中一个亚型) 的 5'末端和 3'末端之间存在 RNA-RNA 相互作用^[8]。上述研究结果表明, lncRNA 通常折叠成多个结构域, 不同结构域对其功能的正常行使具有重要作用。lncRNA 的结构生物学研究将有助于 lncRNA 的作用机制和调控过程的深入探究。

lncRNA 与基因组 DNA 进行结合, 通常是通过与基因启动子上顺式作用元件的结合调控基因的转录, 这一类 lncRNA 通常与基因 5'端边界的序列重复, 基本不包含基因的外显子序列。一方面, lncRNA 可以与 DNA 的启动子区域结合, 形成 DNA-RNA 三链杂合片段, 阻止转录因子开启转录过程, 进而抑制基因的表达; 另一方面, lncRNA 在与 DNA 的结合过程中充当“连接工具”, 将具有转录调控功能的蛋白质复合物募集至 DNA 的启动子区段, 发挥起始染色质重构、激活或抑制转录起始以及通过组蛋白的修饰进行表观遗传学调控等功能^[9]。

基于 lncRNA 本身的核酸结构, lncRNA 与 mRNA 和 miRNA 之间的结合变得相对容易。通过与 mRNA 的结合, lncRNA 可以调控 mRNA 的剪切、拼接、细胞内分布以及稳定性。而 lncRNA 与 miRNA 之间的结合通常更像是“海绵”的吸附作用, 减少 miRNA 与靶基因之间的结合, 降低 miRNA 对其靶基因的抑制效果^[10]。

此外, 如前文所述, 部分 lncRNA 具有较短的 ORF, 可以翻译出短肽。例如, LINC00961 作为 lncRNA, 可以翻译出由 90 个氨基酸构成的多肽 SPAR, 具有抑制肌肉再生的功能^[11]。

总而言之, lncRNA 在多种不同层次的水平上参与基因表达的调控, 包括表观遗传的修饰、转录调控、RNA 剪接、核穿梭、转录后水平、翻译水平以及翻译后水平, 基本贯穿体内目前已知的所有调控水平, 值得注意的是, 目前尚有多种未知调控机制我们仍不了解, 对 lncRNA 的研究更待进一步的深入。

2 lncRNA 与肝脏能量代谢

肝脏作为人体最重要的器官之一, 在维持机体能量代谢中发挥着重要作用。在糖代谢方面, 肝脏参与糖原分解、合成以及糖异生等过程以维持血糖水平。在脂代谢方面, 肝脏参与了脂质的合成和转运, 由于肝脏不属于体内脂质储存器官, 其合成的甘油三酯和磷脂、胆固醇与载脂蛋白形成极低密度脂蛋白, 通过血液被转运至周身器官或储存于脂肪组织之中。因此, 肝脏在维持机体糖脂代谢稳态中发挥着重要的作用。

2.1 糖代谢

肝脏在维持机体血糖浓度中发挥重要作用, 空腹时, 机体血糖较低, 肝脏促进肝糖原分解和糖异生来提高血糖浓度; 餐后, 血糖处于较高水平, 肝脏可促进糖原合成, 抑制糖原分解和糖异生来降低血糖。近年来发现, lncRNA 在肝脏糖代谢中起到重要作用。

H19 作为一个多功能的长链非编码 RNA, 在细胞核和细胞质中均可行使功能, Goyal 等^[12]在对 *db/db* 小鼠进行转录组测序时检测出 3 种表达水平显著性下降的 lncRNA, 其中 H19 的变化最为剧烈。在肝癌细胞 HpG2 和原代肝细胞中抑制 H19 可以促进糖异生基因葡萄糖-6-磷酸酶 (Glucose-6-phosphatase, *G6pc*)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (Recombinant Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1, *Pck*) 的表达并增加细胞的葡萄糖生成量。体内实验表明, 利用 siRNA 抑制小鼠肝脏中 H19 的表达会引起小鼠的高血糖症和高胰岛素血症^[13]。更进一步的研究发现, 在 HpG2 中抑制 H19 的表达可以提高叉头转录因子 (Forkhead transcription factor O1, *FoxO1*) 的表达并影响其亚细胞移位, 促使更多的 *FoxO1* 转位入核, 调控糖异生相关基因的表达。而 Zhang 等^[14]的研究发现, 在饥饿条件下, 小鼠组织中的 H19 的表达水平显著升高; 此外, 在高脂饮食喂养 (High-fat diet, HFD) 小鼠和 II 型糖尿病患者的肝脏组织

中, H19 表达都呈现上升趋势; 体外实验显示, 在 HpG2 细胞中干扰 H19 的表达后, 细胞葡萄糖输出降低。这一结果与上述研究结果完全相反。相应的体内实验结果显示, 在肝脏特异性过表达 H19 会造成小鼠胰岛素抵抗进而影响体内的葡萄糖稳态。研究^[14]发现, 这一现象的产生与 H19 对基因的甲基化调控相关, H19 可以与 S-腺苷高半胱氨酸水解酶结合, 抑制该酶的活性, 造成 S-腺苷高半胱氨酸的积累, 进而抑制 DNA 甲基转移酶。在小鼠肝脏组织中, H19 的升高会减少阻止肝细胞核因子-4 α (Hepatocyte nuclear factor 1A, *Hnf4 α*) 启动子上 CpG 岛的甲基化, 促进其表达。随后, 被激活的 HNF4 α 开启机体的糖异生过程。上述两项研究分别在不同的动物模型和相同的细胞模型中得到完全相反的实验结果, 造成这一矛盾的原因目前尚无法阐明。就目前的数据讨论, 二者研究的不同点在于, Zhang 等^[14]的研究中使用了包括饥饿小鼠模型、HFD 小鼠模型在生理和病理条件下进行论证, 而 Goyal 等^[13]的实验中使用 *db/db* 小鼠进行研究, 且其实验结果中 H19 的表达变化趋势与糖尿病患者体内 H19 的变化趋势相同, 具有更好的参考价值。

研究发现, 母本表达基因 3 (Maternally expressed gene 3, MEG3) 在 HFD 和 *ob/ob* 小鼠的肝脏组织以及使用棕榈酸、油酸和亚油酸刺激的原代肝脏细胞中表达显著升高。针对这一发现研究者从表观遗传学的角度进行研究, 发现组蛋白去乙酰化酶 HDAC 家族的成员 HDAC1 和 HDAC3 的表达在棕榈酸刺激的原代肝脏细胞中显著降低, 而使用 HDAC 的抑制剂 Trichostatin A 则剂量依赖性地提高 MEG3 的表达。而使用腺病毒在原代肝细胞中过表达 MEG3 促进 *FoxO1* 及其下游基因 *G6pc* 和 *Pck* 的表达。一系列的实验表明, 肝细胞中的 MEG3 受脂质增多的影响被激活, 促进糖异生基因的表达。在 HFD 小鼠和 *ob/ob* 小鼠中抑制 MEG3 的表达虽然没有改变小鼠的体重, 但缓解了肥胖小鼠葡萄糖耐量受损的状况^[15]。另

有研究表明, 胰高血糖素可诱导肝细胞中 MEG3 的表达。在胰高血糖素的刺激下, MEG3 被环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP- response element binding protein, CREB) 激活, 行使内源竞争 RNA (Competing endogenous RNA, ceRNA) 的功能, 与 miR-302a-3p 结合并间接激活其靶基因 CREB 转录共激活因子 (CREB- regulated transcription coactivator, *Crtc*) 的家族成员 *Crtc2* 的表达, 进而促进肝脏糖异生相关的转录共激活因子 *Pgc-1 α* 及其下游的糖异生相关基因 *G6pc* 和 *Pck* 的表达^[16]。除此之外, MEG3 作为 ceRNA, 还可以与 miR-214 结合, 降低 miR-214 对活化转录因子 4 (Activating transcription factor 4, *Atf4*) 的抑制作用, 提高 *Atf4* 的转录。*Atf4* 作为转录辅激活因子, 与 FoxO1 结合并提高 FoxO1 的转录活性, 进而激活机体的糖异生^[17]。随着对 MEG3 研究的深入, Chen 等^[18]在最新的研究中发现, 除了对糖异生进程的调控作用外, MEG3 还可以对肝脏组织的胰岛素敏感性进行调控, 影响胰岛素介导的肝细胞对葡萄糖的摄取。此外, MEG3 可以结合 miR-185-5p, 减弱 miR-185-5p 对早期生长反应蛋白 2 (Early growth response proteins-2, *Egr2*) mRNA 的抑制作用, *EGR2* 通过对胰岛素受体底物的抑制, 促进了肝脏的胰岛素抵抗, 降低肝细胞对葡萄糖的吸收。

与 MEG3 相似, *Gomafu* 也是一种在饥饿小鼠、HFD 小鼠和 *db/db* 小鼠中表达量显著升高的长链非编码 RNA。研究发现, 在肥胖小鼠中, NF- κ B 家族成员 p65 与 *Gomafu* 启动子区域的结合增多, 促进了 *Gomafu* 的转录, 造成 *Gomafu* 在肥胖小鼠肝脏组织中的表达升高。相反, 抑制肥胖小鼠肝脏中 *Gomafu* 的表达则可以降低小鼠的糖异生进程, 改善小鼠的胰岛素敏感性。与大部分 lncRNA 的功能相同, *Gomafu* 在对糖异生进程的调控过程中同样起着 ceRNA 的作用, 通过与 miR-139 结合缓解 miR-139 对 FoxO1 的抑制作用^[19]。

LncRNA 抑制肝脏糖异生和脂代谢 (LncRNA suppressor of hepatic gluconeogenesis

and lipogenesis, LncSHGL) 是在肝脏组织中高表达 lncRNA, Wang 等^[20]发现, 小鼠 lncSHGL 及其人类同源序列 B4GALT1-AS1 分别在肥胖小鼠 (HFD 和 *db/db* 小鼠) 和非酒精性脂肪肝患者的肝脏组织中表达降低。进一步的实验表明, lncSHGL 可以招募核不均一蛋白 A1 (Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1, hnRNPA1), 加速钙调蛋白 (Calmodulin, CaM) 的翻译, 以此增加 CaM 的蛋白表达。随着 CaM 蛋白水平上升, 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt 途径被激活, 抑制机体糖异生进程。

LncRNA 葡萄糖激酶阻遏物 (Liver GCK repressor, LncLGR) 在小鼠全身的丰度较低, 但肝脏中的 LGR 在饥饿条件下被显著激活并随着饥饿后的再进食而恢复到正常的表达水平。进一步的研究发现, LGR 主要分布于肝细胞核中, 在受到营养信号刺激后, 细胞核中的 LGR 在与 hnRNPL 结合的同时将其募集到葡萄糖激酶 (Glucokinase, GCK) 的启动子上, 抑制 *Gck* 的转录, 降低体内的糖酵解水平, 促进糖原的积累^[21]。

LincIRS2 是定位于细胞核的 lncRNA。研究显示, 其表达水平可以积极响应外界营养信号的变化, 在饮食诱导的肥胖症 (DIO) 的小鼠肝脏组织中 lincIRS2 的表达显著下降, 而在野生型小鼠中, lincIRS2 的表达随着小鼠禁食和再进食的处理而呈现先升后降的变化。进一步研究发现, 转录因子小 Maf 蛋白 MAFG 通过与 lincIRS2 启动子的结合抑制其表达, 在饥饿条件下, MAFG 受到核因子红系-2 相关因子 (NRF1/NFE2L1) 招募, 与其形成异二聚体, 从而减少 MAFG 在 lincIRS2 启动子区域富集, 促进 lincIRS2 的转录。而 CRISPR/Cas9 和 RNAi 介导的 lincIRS2 缺失会导致瘦小鼠血糖升高, 胰岛素抵抗和异常葡萄糖输出。相反, 当激活 lincIRS2 时, 小鼠即使体重增加但也同样保持健康的血糖水平。综上所述, MAFG-lncRNA 轴在生理和病理条件下起到了调控肝葡萄糖代谢的作用^[22]。

笔者课题组研究发现, 小鼠禁食 16 h 后, GM10768 在肝脏中表达显著升高, 并随着小鼠再进食而恢复到正常的表达水平。此外, 研究发现 GM10768 在 *db/db* 小鼠肝脏组织中表达升高。进一步的研究发现, 在原代肝细胞中过表达 GM10768 后, 细胞的葡萄糖输出增加。相反, 在 *db/db* 小鼠中干扰 GM10768 可以抑制肝脏糖异生, 并缓解小鼠的高血糖症。实验结果证明, 与 MEG3 相同, GM10768 在肝脏组织中发挥 ceRNA 的功能, 结合并抑制 miR-214, 促进小鼠肝脏糖异生作用^[23]。

哺乳动物中通过多种机制严格控制葡萄糖水平以满足全身能量需求, 目前研究已揭示了 lncRNA 在肝脏糖代谢中发挥重要作用。表 1 列举了文中所提到的肝脏糖代谢相关 lncRNA, 不难发现: FoxO1 作为胰岛 β 细胞调控网络的一个关键因子, 可促进肝葡萄糖生成, 同时也是糖代谢中研究较多的 miRNA 的靶基因。而 lncRNA 在体内可作为 RNA 海绵, 吸附 miRNA, 进一步影响 miRNA 靶基因的作用。另外, lncRNA 可与 RNA 结合蛋白结合, 形成功能轴并作用于糖代谢相关基因, 从而调节糖原合成或分解。

2.2 脂代谢

肝脏在维持人体脂代谢稳态中行使重要功能, 肝脏脂代谢紊乱会引起非酒精性脂肪肝 (NAFLD)、非酒精性肝炎, 甚至发展成为肝硬化和肝癌, 但轻度脂肪肝多无临床症状, 在临床上不易诊断, 而 lncRNA 在正常人和肝脏脂代谢异常者之间的差异性表达, 未来将 lncRNA 发展成为该类疾病的生物标志物或医学检测靶点前景可观。

Lnc uc372 在 NAFLD 病人、HFD 以及 *db/db* 小鼠的肝脏组织中表达升高。肝脏中的 uc372 主要分布于细胞核中, 通过与 miR-195 和 miR-4668 初级转录物 (pri-miR-195 和 pri-miR-4668) 结合抑制其剪切修饰而变为成熟的 miRNA, 间接激活脂质合成相关基因胆固醇调节元件结合蛋白 (Srebp1)、乙酰辅酶 A 羧化酶 (Acetyl CoA carboxylase,

表 1 肝脏中参与糖代谢的 lncRNA 及相关靶点和作用

Table 1 Functional lncRNAs involved in hepatic glucose metabolism

Name	Target	Function	Reference
H19	FoxO1	FoxO1↓, <i>G6pase</i> ↓, <i>Pck1</i> ↓, PC↓	[12]
MEG3	miR-302a-3p	miR-302a-3p↓, CRTC2↑, <i>G6pase</i> ↑, <i>Pck1</i> ↑	[16]
	miR-214	miR214↓, ATF4↑, <i>FoxO1</i> ↑, <i>G6pase</i> ↑, <i>Pck1</i> ↑, IR↑	[17]
	miR-185-5p	miR-185-5p↓, <i>Egr2</i> ↑, IR↑	[18]
Gomafu	miR-139-5p	miR-139-5p↓, <i>FoxO1</i> ↑, <i>G6pase</i> ↑, <i>Pck1</i> ↑, IR↑	[19]
SHGL	hnRNPA1	hnRNPA1↓, CALM↑, (PI3K)/Akt/FoxO1↑, <i>G6pase</i> ↓, <i>Pck1</i> ↓	[20]
LGR	hnRNPL	hnRNPL↓, GCK↓, <i>G6pase</i> ↑, <i>Pck1</i> ↑	[21]
LincIRS2	MAFG	<i>G6pc</i> ↓, <i>Pck1</i> ↓, <i>FoxO1</i> ↓	[22]
Gm10768	miR-214	miR214↓, ATF4↑, <i>G6pase</i> ↑, <i>Pepck</i> ↑	[23]

Acc) 和脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase, Fas) 以及脂质摄取相关蛋白 *CD36* 的表达, 造成肝脏脂质堆积^[24]。

LncNEAT1 调控肝脏脂质代谢的研究最早开始于 2017 年, Wang 发现 NEAT1 通过激活雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)/S6K1 信号通路, 促进肝细胞中 *Acc* 和 *Fas* 的表达。相反, 利用慢病毒干扰 NEAT1 则缓解 HFD 引起的非酒精性脂肪肝^[25]。另有研究表明, NEAT1 与 miR-140 之间存在相互作用。体外抑制 NEAT1 可以下调 miR-140 的表达, 相反, 抑制 miR-140 同样可以降低 NEAT1 的表达, 但任意干扰二者之一都可以增加腺苷酸活化蛋白激酶(AMP activated protein kinase, AMPK) 的磷酸化水平, 降低 *Srebp1*、*Fas* 以及 *Acc* 等基因的表达水平, 起到降脂的作用^[26]。Chen 等^[27]发现, NEAT1 还可以与 miR-146a-5p 结合, 解除 miR-146-5p 对 Rho 相关蛋白激酶 1 (Rock1) 的抑制作用。*Rock1* 作为 AMPK 的上游基因可以抑制其活性, 促进机体的脂质合成。除了参与肝脏的脂质合成代谢, NEAT1 还可以调控肝癌异常变化的脂质分解代谢。研究发现, 在肝癌细胞中, NEAT1 的表达显著增加。NEAT1 通过与 miR-124-3p 结合, 减弱 miR-124-3p 对 *Atgl* 的抑制作用, 间接促进 *Atgl* 的表达, 增强细胞的脂质水解进程^[28]。

LncHR1 (HCV regulated 1) 是一种可以被丙型肝炎病毒 (Hepatitis C virus, HCV) 激活的

lncRNA。但在 HCV 促进肝脏脂质合成的过程中, HR1 并没有起到介导这一进程发展的作用, 而是通过抑制 SREBP-1C 的表达来降低机体的脂质堆积^[29]。此外, 体内和体外实验表明, HR1 可以缓解由 HFD 引起的过度脂质堆积。Li 等^[30]进一步研究发现, HR1 对 SREBP-1C 的抑制作用是由调控丙酮酸脱氢酶激酶 1 (Pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)/AKT/FoxO1 通路所介导的。结果显示, HR1 抑制 PDK1 的磷酸化, 减弱了 PDK1 对 AKT 的磷酸化激活作用, 进而影响 FoxO1 的核质分布, 使 FoxO1 入核增多, 降低 SREBP-1C 的表达, 缓解肝脏脂质堆积。

LncRNA 肝脏特异性调控甘油三脂 (Liver-specific triglyceride regulator, LncLSTR) 在 24 h 饥饿处理的小鼠肝脏组织中表达量显著降低, 并且其表达量随着再进食而快速恢复。体内实验表明, 肝脏特异性敲除 LSTR 增强小鼠血液中 TG 的清除率, 降低小鼠血液中 TG 含量。进一步研究发现, LSTR 与核酸结合蛋白 TDP-43 结合, 减弱 TDP-43 对 *Cyp8b1* 的抑制作用。LSTR 被抑制后 *Cyp8b1* 表达降低, 改变了体内胆汁酸与胆酸的比例, 使胆汁酸受体 FXR 被激活, 促进 *Apoc2* 的表达。*Apoc2* 的表达升高增强了脂蛋白脂解酶的活性, 进而提高了血液中 TG 的清除率^[31]。

棕色脂肪富集长链非编码 RNA1 (Brown fat-enriched lncRNA 1, LncBlnc1) 首先在脂肪组织中被发现, 可以调控褐色脂肪组织的分化和产热

进程。随着研究的深入,研究者发现 *Blnc1* 在肝脏中表达丰度较高。*Blnc1* 在 HFD 小鼠、*ob/ob* 小鼠以及 *db/db* 小鼠的肝脏组织中表达量显著上升。研究发现, *Blnc1* 通过与 *EDF1* 结合,促进肝 X 受体 (Liver X receptors, LXR) 转录复合体的装配。干扰 *Blnc1* 则减弱 *EDF1* 与 LXR 之间的结合以及 LXR 在 *SREBP-1C* 启动子上的募集,降低脂质合成相关基因的表达^[32]。

LXR 是机体胆固醇代谢中重要的调控因子,可促进胆固醇的外流和酯化,抑制胆固醇的吸收。Sallam 等^[33]使用 LXR 的激动剂 GW3965 处理原代肝细胞,而后进行转录组学分析,筛选出表达升高最为剧烈的 lncRNA 并将其命名为肝脏 LXR 诱导表达的 lncRNA (Liver-expressed LXR induced sequence, LeXis),同时发现 LXR 除了参与上述调控途径外,还可以抑制机体胆固醇的合成。研究显示, LeXis 主要定位于细胞核,被 LXR 诱导激活,与异质核糖核蛋白 RALY 结合。RALY 作为转录辅激活因子促进胆固醇合成相关基因的表达。LeXis 与 RALY 的结合则抑制了 RALY 的转录调控功能,进而对机体的胆固醇合成产生抑制作用。

LncRNA 类固醇受体 RNA 激活剂 (Steroid receptor RNA activator, LncSRA) 是一种参与多种生理功能的 lncRNA, SRA 作为 RNA 转录辅激活物,可同时增强类固醇和非类固醇核受体介导的基因表达,在脂肪组织中发挥调控脂肪组织分化和葡萄糖吸收的作用。研究发现,在肝脏组织中, SRA 通过增强胰岛素信号引起的 FoxO1 的磷酸化水平升高来降低 *ATGL* 的表达。FoxO1 的磷酸化水平通常决定着 FoxO1 的生物活性和核质分布,而胰岛素缺乏时,过表达 SRA 虽然增加了 FoxO1 的磷酸化水平却使 FoxO1 的入核显著增多。同时,荧光素酶报告基因实验显示,过表达 SRA 引起的 FoxO1 入核增多并没增强 *Atgl* 的启动子活性,其结果与体内实验结果相一致, SRA 过表达同样在细胞水平抑制 *ATGL* 的转录,但是具体的分子机制尚不明确^[34]。

除了在维持肝脏糖代谢稳态中发挥作用, H19 也在肝脏脂质代谢中起着重要的作用。研究发现, H19 的表达在高脂高蔗糖 (High-fat/high-sucrose, HFHS) 饮食小鼠的肝脏中表达显著增高,相应地,干扰 H19 则可以缓解 HFHS 饮食引起的脂质堆积。进一步研究表明,肝脏中的 H19 通过与 hnRNP 家族成员 PTBP1 结合,一方面促进 PTBP1 与 *Srebp-1c* 的 mRNA 之间的结合,提高 *Srebp-1c* mRNA 的稳定性;另一方面促进 PTBP1 与 *SREBP-1C* 的蛋白前体结合,使 *SREBP-1C* 剪切入核增多的同时增强 *SREBP-1C* 的转录活性,进而促进肝脏中的脂质合成^[35]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 是一种在脂肪组织中高表达的转录因子,在脂质代谢的调节中起重要作用。据报道, NAFLD 患者肝脏中 PPAR γ 被诱导表达,造成肝脏脂质堆积。Liu 等^[36]发现, H19 可以通过结合 miR-130a,拮抗 miR-130a 对 PPAR γ 的抑制作用,进而促进肝脏脂质合成。另外的研究表明,除了调控上述转录因子外, H19 还可以通过促进碳水化合物反应元件结合蛋白 (Carbohydrate response element binding protein, Chrebp) 表达和激活 mTOR 信号通路促进肝脏的脂质合成。从目前的研究中不难看出, H19 发挥“脂质合成感受器”的作用,在血液中游离脂肪酸增加的情况下被诱导表达,从代谢调控的不同层次和信号通路促进肝脏中的脂质合成,降低血脂中游离脂肪酸的含量,避免脂毒性的产生^[37]。

LncAPOA1-AS 被发现可以调控肝脏载脂蛋白 A1 (Apolipoprotein A1, ApoA1) 的表达, APOA1-AS 作为 *ApoA1* DNA 区段的反义序列,与 *ApoA1* 的第 4 个外显子具有重叠部分。研究显示,干扰 APOA1-AS 可以分别减弱 *ApoA1* 启动子上,蛋白去甲基化酶 (Lysine (K)-specific demethylase 1A, LSD1) 在 H3K4 位点的结合与多梳抑制复合物 2 在 H3K27 位点的结合,提高组蛋白第 3 亚基 4 号甲基化的赖氨酸 (Monomethylated lysines 4 on histone H3, H3K4me) 的水平同时降低

表 2 肝脏中参与脂代谢的 lncRNA 及相关靶点和作用

Table 2 Functional lncRNAs involved in hepatic lipid metabolism

Name	Target	Function	Reference
SHGL	hnRNPA1	hnRNPA1↓, CALM↑, mTOR/SREBP-1C↓, liver TG↓	[20]
LincIRS2	MAFG	Acox1↓, Cpt1a↓	[22]
uc.372	miR-195	miR-195↑, AGO↓, ACC↓, FAS↓	[24]
NEAT1	mTOR/S6K1	ACC↑, FAS↑	[25]
	miR-140	miR-140↑, AMPK/SREBP1c↑, NAFLD↑	[26]
	miR-146b-5p	miR-146b-5p↓, <i>Rock</i> ↓, <i>Ampk</i> 7↑, steatosis↓	[27]
	miR-124-3p	miR-124-3p↓, ATGL↑, DAG+FFA↑, lipolysis↑	[28]
HR 1	PDK1/AKT/FoxO1	PDK↑, AKT↑, FoxO1↑, SREBP1C↑, TG↑	[30]
LSTR	TDP43	Cyp8b↑, MCA/CA↓, Apoc2↓	[31]
Blnc1	Srebp1c	Srebp1c↑, <i>Fasn</i> ↑, AST↑, ALT↑	[32]
Lexis	RALY	<i>Srebf2</i> ↓, <i>Pcsk9</i> ↓, cholesterol↓	[33]
SRA	FoxO1	FoxO1↓, ATGL↓, SREBP1C↓, FASN↓	[34]
H19	PTBP1	PTBP1↑, SREBP1C↑, FASN↑	[35]
	miR-130a	miR-130a↓, PPARγ↑, FASN↑, ACC1↑, SCD↑	[36]
	MLXLPL,mTOR	MLXLPL↑, mTOR↑, FASN↑, <i>Acaca</i> ↑, <i>Scd1</i> ↑	[37]
APOA1-AS	APOA1	LSD↑, APOA1↓	[38]
APOA4-AS	APOA4	HUR↑, APOA4↑, plasm TC↑, TG↑	[39]
MEG3	PTBP1	PTBP1↓, SHP↓, <i>Cyp7a/8b</i> ↑, bile acid↑	[40]
	miR21	LRP6↑, AKT↑, p-mTOR↑, TG↑	[41]
HC	hnRNPA2/B1	HC↑, <i>Cyp7a1</i> ↓, <i>Abca1</i> ↓	[42]
	miR-130b-3p	HC↑, PPARγ↑, TG↓	[43]
KDM5D-4	PLIN2	PLIN2↓, Lipid droplet↓	[44]
LASER	LSD	LSD↑, HNF-1α↓, PCSK9↑, cholesterol↑	[45]
ARSR	Akt/SREBP-2/HMGCR	Akt↓, SREBP-2↑, HMGCR↑, TC↑	[46]
GM16551	Srebp1c	FAS↓, SCD↓, serumTG↓	[47]
MALAT	SREBP1C	SREBP1C↑, ACC1↑, FAS↑	[48]
AT102202	HMGCR	HMGCR↓	[49]

H3K27me3 的水平, 促进 APOA1 的表达^[38]。随后 APOA4-AS 也被发现具有调控脂蛋白的作用, 与 APOA1-AS 相似, APOA4-AS 是一段与 *Apoa4* 第 3 个外显子及 3'端非编码区序列重叠的反义序列。不同的是, APOA4-AS 与 mRNA 结合蛋白 HuR 形成复合物, 与 *Apoa4* mRNA 结合并提高其稳定性。APOA4-AS 和 *Apoa4* 在人脂肪肝患者和 *ob/ob* 小鼠肝脏中表达均呈现增多趋势, 抑制 APOA4-AS 可以显著降低 *ob/ob* 小鼠血液中 TG 和 TC 的含量^[39]。

LncMEG3 同样可以结合 PTBP1, 并通过与

PTBP1 结合将 PTBP1 募集至小异源二聚体伴侣 (Small heterodimer partner, SHP) mRNA 上, 促进 *Shp* mRNA 的降解, MEG3 在整个过程中并不直接介导 mRNA 的降解, 而是发挥着“引导”与“支架”的作用。SHP 被证实是一种胆汁酸合成的阻遏分子, SHP 被抑制后引起了胆固醇 7α-羟化酶 (Cholesterol 7-α hydroxylase, *Cyp7a1*) 和胆固醇 12α 羟化酶 (Sterol 12α-hydroxylase, *Cyb8b1*) 的表达, 激活胆汁酸代谢。事实上, 在肝脏组织中, 胆汁酸代谢与脂质代谢之间存在密切的联系, 例如, FXR 可以被胆汁酸代谢产物所激活, 在脂

质代谢中发挥着重要的作用^[40]。Huang 等^[41]利用非酒精性脂肪肝小鼠模型进行研究,发现 MEG3 可以作为 ceRNA,结合 miR-21 并减弱 miR-21 对低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (Low density lipoprotein receptor-related protein 6, *Lrp6*) mRNA 的抑制作用。激活后的 LRP6 抑制 AKT/mTOR 信号通路,减少肝脏脂质合成。

关于 lncRNA 对胆固醇代谢的调控,Lan 等^[42]发现 lncHC 在 HFD 小鼠肝脏中表达升高,并参与肝脏中的胆固醇代谢。当肝脏中胆固醇含量增多时,LXR α 被激活,促进转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer-binding protein beta, C/EBP β) 的表达。随后 HC 被 C/EBP β 激活,与 hnRNPA2B1 结合并将其募集至 HC 的靶基因 *Cyp7a1* 和 *Abca1* 的 mRNA 上,并降低靶基因 mRNA 的稳定性,抑制胆汁酸代谢和高密度脂蛋白的合成。随后作者在另外的文章中指出,HC 不仅可以调控胆汁酸代谢,还可以调控肝脏脂质合成。实验证明,HC 通过促进 miR-130b-3p 的表达,抑制 miR-130b-3p 的靶基因 *PPAR γ* 的表达,降低肝脏中脂肪酸吸收相关基因和脂质合成相关基因的表达,减少肝脏脂质堆积^[43]。

LncKDM5D-4 基因座位于 Y 染色体上,在 HepG2 细胞中干扰 KDM5D-4 可以提高脂滴包被蛋白 2 的表达,促进肝脏中脂滴的形成^[44]。

LncRNA 脂质相关的单核苷酸多态性区域 (Lipid associated single nucleotide polymorphism region, LncLASER) 可由 LXR 激活,被激活的 LASER 可以直接与 LSD1 结合,*Hnf1 α* 启动子上 H3K4me 去甲基化的发生,激活 HNF-1 α 的表达。随后 HNF-1 α 促进其下游基因前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9 型 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, *Pcsk9*) 的表达。*Pcsk9* 的升高减弱了肝脏对血液中胆固醇的清除能力,造成高胆固醇血症^[45]。

LncARSR 被发现在高胆固醇患者肝脏内表达升高。动物实验显示,过表达 ARSR 会提高胆固醇相

关基因的表达,例如,羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (Hydroxymethylglutaryl CoA Reductase, *Hmgcr*)、*Hmgcs*、角鲨烯合酶 (Squalene synthase, *Sqs*) 等。进一步研究表明,ARSR 通过激活 PI3K/Akt 信号通路提高 *Srebp-2* 的表达,促进胆固醇的合成^[46]。

Gm16551 被发现在饥饿小鼠肝脏中表达降低,随着再进食而恢复表达。Gm16551 的表达受到 SREBP1C 的激活,Gm16551 的表达与脂质合成相关基因呈负相关。实验显示,在小鼠体内干扰 Gm16551 造成 *Acly*、*FasS* 以及 *Scd1* 的表达升高,在干扰 Gm16551 的基础上同时敲低 *Srebp1c*,脂质合成相关基因的水平得到遏制,反之,同时过表达 *Srebp1c* 和 Gm16551 则使被 SREBP1c 激活的脂质合成相关基因表达降低。因此,Gm16551 被认为是 SREBP1c 在促进肝脏脂质合成进程中的负反馈元件,受 SREBP1c 的调控而表达,并抑制 SREBP1c 激活的脂质合成^[47]。

LncMALAT1 被发现在 *ob/ob* 小鼠的肝脏组织以及使用棕榈酸处理的 HepG2 细胞和原代肝细胞中表达量显著升高。相反,在体内和体外抑制 MALAT1 的表达则导致肝脏脂质堆积。研究发现,MALAT1 可以与 SREBP1C 结合,减少 SREBP1c 的泛素化降解,提高 SREBP1c 的稳定性,促进肝脏脂质堆积^[48]。

表没食子儿茶素没食子酸酯 (Epigallocatechin-3-gallate, EGCG) 是绿茶提取物的主要成分,可以降低血液中胆固醇的含量。研究发现,使用 EGCG 处理 HepG2 细胞可以激活 lncRNA AT102202 的表达。AT102202 由 303 个氨基酸构成,其序列与肝脏中胆固醇合成相关基因 *Hmgcr* DNA 序列上第 4-6 个外显子序列相似度达 100%。与此同时,在 HepG2 细胞中干扰 AT102202 导致 HMGCR 表达量的降低^[49]。

由表 2 可知,lncRNA 参与了脂肪分化、脂肪合成、脂肪分解和脂肪酸氧化等过程,在肝脏脂肪代谢中起到了重要调控作用。lncRNA 通过直接或间接的方式调控脂质代谢过程限速酶

(ACC、HMGCR、SREBP1c、PPAR γ 和 CYP7a1 等), 而上述基因在转录或蛋白水平变化可以最直观反应肝脏脂质代谢状况, 成为学者研究 lncRNA 下游生物学功能最主要的靶点。

3 展望

总而言之, lncRNA 调控细胞代谢的不同生物过程, 并在肝脏代谢性疾病中具有显著的差异性表达。虽然 lncRNA 在最初被认为不具功能, 但 lncRNA 基因经转录剪切后成为 lncRNA, 并在不同的细胞调节途径中发挥特定的功能。图 1 为 lncRNA 作用机制模式图, lncRNA 在细胞核和细胞质中分别执行不同功能。细胞核: (1) 与核蛋白结合, 影响染色质状态。(2) 与核酸结合蛋白结合, 调控基因表达。(3) 影响 miRNA 成熟与释放。(4) 与 RNA 结合蛋白结合, 改变转录后的 RNA 状态。细胞质: (1) 与 RNA 结合蛋白结合,

影响 mRNA 翻译效率及稳定性。(2) 与 miRNA 结合, 阻止其与靶基因 mRNA 相互作用。lncRNA 在组织中的表达模式与疾病的不同进程相吻合, 由于这种特异性, lncRNA 已逐渐成为糖脂紊乱疾病治疗中更有潜在价值的靶点。虽然这些研究仍处于初期阶段, 但研究人员开始利用 lncRNA 的这些特性并应用于临床工作中。研究表明, lncRNA 在多种癌症中已经被用作生物标志物。但目前对 lncRNA 的研究仍处于起步阶段, 仍有许多需要深入探讨的问题: (1) lncRNA 的二级结构、功能以及其功能行使的分子机制研究不够充分。(2) 目前研究最多的依然是 lncRNA 对于肿瘤的作用, 但其在肝脏能量代谢方面的研究并不全面。(3) 当下对于 lncRNA 的研究水平大多仅停留在实验阶段, 离临床应用还有很大距离。但是 lncRNA 在肝脏代谢性疾病中具有重大意义, 这意味着 lncRNA 将在该类疾病的诊断、治疗和预后中发挥重要作用。

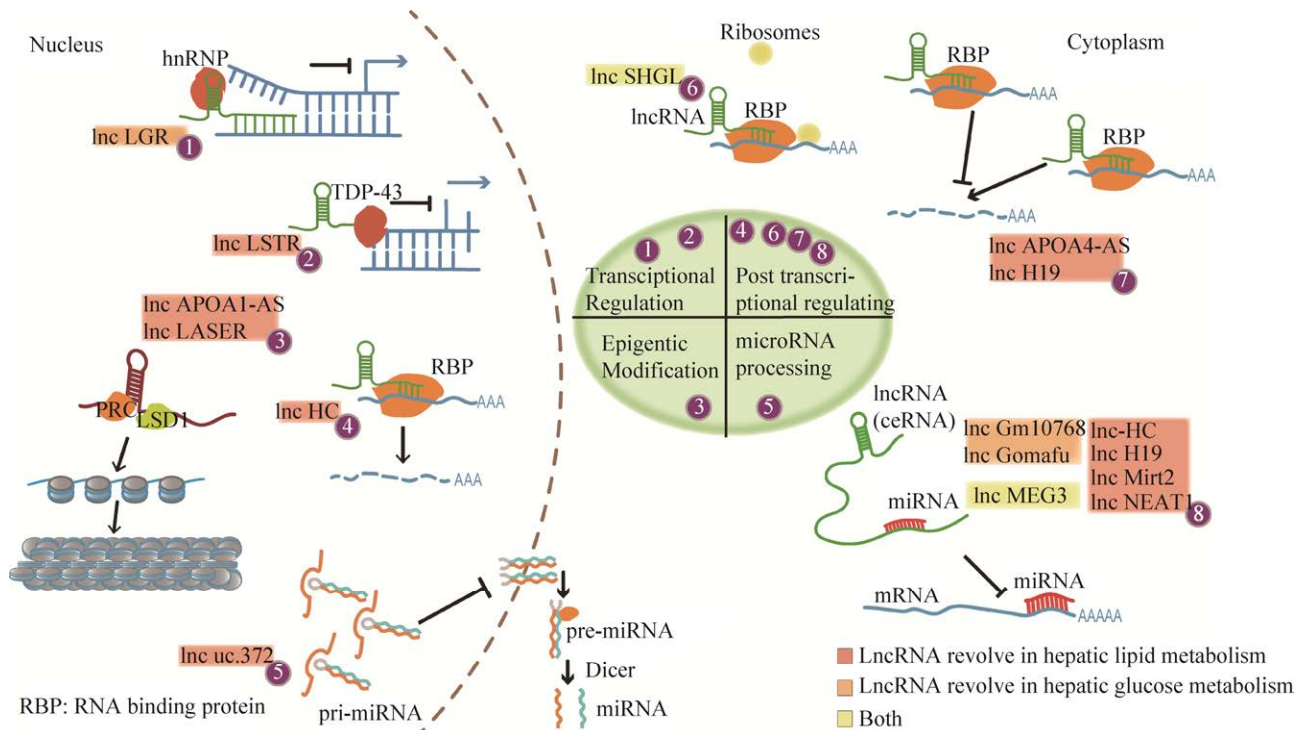


图 1 LncRNA 作用机制模式图

Fig. 1 Mechanisms of lncRNA function.

REFERENCES

- [1] Johnsson P, Lipovich L, Grandér D, et al. Evolutionary conservation of long non-coding RNAs; sequence, structure, function. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1840(3): 1063-1071.
- [2] Clark MB, Mercer TR, Bussotti G, et al. Quantitative gene profiling of long noncoding RNAs with targeted RNA sequencing. *Nat Methods*, 2015, 12(4): 339-342.
- [3] Hu WQ, Alvarez-Dominguez JR, Lodish HF. Regulation of mammalian cell differentiation by long non-coding RNAs. *EMBO Rep*, 2015, 13(11): 971-983.
- [4] Kim J, Piao HL, Kim BJ, et al. Long noncoding RNA MALAT1 suppresses breast cancer metastasis. *Nat Genet*, 2018, 50(12): 1705-1715.
- [5] Batista PJ, Chang HY. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease. *Cell*, 2013, 152(6): 1298-1307.
- [6] Kopp F, Mendell JT. Functional classification and experimental dissection of long noncoding RNAs. *Cell*, 2018, 172(3): 393-407.
- [7] Pefanis E, Wang JG, Rothschild G, et al. RNA exosome-regulated long non-coding RNA transcription controls super-enhancer activity. *Cell*, 2015, 161(4): 774-789.
- [8] Qian XY, Zhao JY, Yeung PY, et al. Revealing lncRNA structures and interactions by sequencing-based approaches. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44(1): 33-52.
- [9] Lai F, Orom UA, Cesaroni M, et al. Activating RNAs associate with Mediator to enhance chromatin architecture and transcription. *Nature*, 2013, 494(7438): 497-501.
- [10] Lu YY, Zhao XD, Liu Q, et al. lncRNA MIR100HG-derived miR-100 and miR-125b mediate cetuximab resistance via Wnt/ β -catenin signaling. *Nat Med*, 2017, 23(11): 1331-1341.
- [11] Matsumoto A, Pasut A, Matsumoto M, et al. mTORC1 and muscle regeneration are regulated by the LINC00961-encoded SPAR polypeptide. *Nature*, 2017, 541(7636): 228-232.
- [12] Goyal N, Sivadas A, Shamsudheen KV, et al. RNA sequencing of *db/db* mice liver identifies lncRNA H19 as a key regulator of gluconeogenesis and hepatic glucose output. *Sci Rep*, 2017, 7: 8312.
- [13] Goyal N, Tiwary S, Kesharwani D, et al. Long non-coding RNA H19 inhibition promotes hyperglycemia in mice by upregulating hepatic FoxO1 levels and promoting gluconeogenesis. *J Mol Med*, 2019, 97(1): 115-126.
- [14] Zhang N, Geng TT, Wang ZS, et al. Elevated hepatic expression of H19 long noncoding RNA contributes to diabetic hyperglycemia. *JCI Insight*, 2018, 3(10): e120304.
- [15] Zhu X, Wu YB, Zhou J, et al. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(2): 319-325.
- [16] Zhu X, Li HQ, Wu YB, et al. CREB-upregulated lncRNA MEG3 promotes hepatic gluconeogenesis by regulating miR-302a-3p-CRTC2 axis. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 4192-4202.
- [17] Zhu X, Li HQ, Wu YB, et al. lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance by serving as a competing endogenous RNA of miR-214 to regulate ATF4 expression. *Int J Mol Med*, 2019, 43(1): 345-357.
- [18] Chen DL, Shen DY, Han CK, et al. lncRNA MEG3 aggravates palmitate-induced insulin resistance by regulating miR-185-5p/Egr2 axis in hepatic cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(12): 5456-5467.
- [19] Yan CF, Li J, Feng SY, et al. Long noncoding RNA Gomafu upregulates Foxo1 expression to promote hepatic insulin resistance by sponging miR-139-5p. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 289.

- [20] Wang JP, Yang WL, Chen ZZ, et al. Long noncoding RNA lncSHGL recruits hnRNPA1 to suppress hepatic gluconeogenesis and lipogenesis. *Diabetes*, 2018, 67(4): 581-593.
- [21] Ruan XB, Li P, Cangelosi A, et al. A long non-coding RNA, lncLGR, regulates hepatic glucokinase expression and glycogen storage during fasting. *Cell Rep*, 2016, 14(8): 1867-1875.
- [22] Pradas-Juni M, Hansmeier NR, Link JC, et al. A MAFG-lncRNA axis links systemic nutrient abundance to hepatic glucose metabolism. *Nat Commun*, 2020, 11: 644.
- [23] Cui XW, Tan JM, Shi YJ, et al. The long non-coding RNA Gm10768 activates hepatic gluconeogenesis by sequestering microRNA-214 in mice. *J Biol Chem*, 2018, 293(11): 4097-4109.
- [24] Guo J, Fang WW, Sun LB, et al. Ultraconserved element uc. 372 drives hepatic lipid accumulation by suppressing miR-195/miR4668 maturation. *Nat Commun*, 2018, 9: 612.
- [25] Wang X. Down-regulation of lncRNA-NEAT1 alleviated the non-alcoholic fatty liver disease via mTOR/S6K1 signaling pathway. *J Cell Biochem*, 2018, 119(2): 1567-1574.
- [26] Sun YF, Song Y, Liu CS, et al. LncRNA NEAT1-MicroRNA-140 axis exacerbates nonalcoholic fatty liver through interrupting AMPK/SREBP-1 signaling. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(2): 584-590.
- [27] 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. *Life Sci*, 2019, 235: 116829.
- [28] Liu XR, Liang YJ, Song RP, et al. Long non-coding RNA NEAT1-modulated abnormal lipolysis via ATGL drives hepatocellular carcinoma proliferation. *Mol Cancer*, 2018, 17: 90.
- [29] Li D, Cheng M, Niu YQ, et al. Identification of a novel human long non-coding RNA that regulates hepatic lipid metabolism by inhibiting SREBP-1c. *Int J Biol Sci*, 2017, 13(3): 349-357.
- [30] Li D, Guo LW, Deng BG, et al. Long non-coding RNA HR1 participates in the expression of SREBP-1c through phosphorylation of the PDK1/AKT/FoxO1 pathway. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 2850-2856.
- [31] Li P, Ruan XB, Yang L, et al. A liver-enriched long non-coding RNA, lncLSTR, regulates systemic lipid metabolism in mice. *Cell Metab*, 2015, 21(3): 455-467.
- [32] Zhao XY, Xiong XL, Liu TY, et al. Long noncoding RNA licensing of obesity-linked hepatic lipogenesis and NAFLD pathogenesis. *Nat Commun*, 2018, 9: 2986.
- [33] Sallam T, Jones MC, Gilliland T, et al. Feedback modulation of cholesterol metabolism by the lipid-responsive non-coding RNA *LeXis*. *Nature*, 2016, 534(7605): 124-128.
- [34] Chen G, Yu DS, Nian X, et al. LncRNA SRA promotes hepatic steatosis through repressing the expression of adipose triglyceride lipase (ATGL). *Sci Rep*, 2016, 6: 35531.
- [35] Liu CN, Yang ZH, Wu JG, et al. Long noncoding RNA H19 interacts with polypyrimidine tract-binding protein 1 to reprogram hepatic lipid homeostasis. *Hepatology*, 2018, 67(5): 1768-1783.
- [36] Liu J, Tang T, Wang GD, et al. LncRNA-H19 promotes hepatic lipogenesis by directly regulating miR-130a/PPAR γ axis in non-alcoholic fatty liver disease. *Biosci Rep*, 2019, 39(7): BSR20181722.
- [37] Wang H, Cao YD, Shu LQ, et al. Long non-coding RNA (lncRNA) H19 induces hepatic steatosis through activating MLXIPL and mTORC1 networks in hepatocytes. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 1399-1412.
- [38] Halley P, Kadakkuzha BM, Ali Faghihi M, et al. Regulation of the apolipoprotein gene cluster by a long noncoding RNA. *Cell Rep*, 2014, 6(1): 222-230.
- [39] Qin WS, Li XZ, Xie LW, et al. A long non-coding

- RNA, *APOA4-AS*, regulates *APOA4* expression depending on HuR in mice. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(13): 6423-6433.
- [40] Zhang L, Yang ZH, Trottier J, et al. Long noncoding RNA MEG3 induces cholestatic liver injury by interaction with PTBP1 to facilitate shp mRNA decay. *Hepatology*, 2017, 65(2): 604-615.
- [41] 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. *Metabolism*, 2019, 94: 1-8.
- [42] Lan X, Yan JD, Ren J, et al. A novel long noncoding RNA Lnc-HC binds hnRNPA2B1 to regulate expressions of *Cyp7a1* and *Abca1* in hepatocytic cholesterol metabolism. *Hepatology*, 2016, 64(1): 58-72.
- [43] Lan X, Wu LT, Wu N, et al. Long noncoding RNA *lnc-HC* regulates PPAR γ -mediated hepatic lipid metabolism through *miR-130b-3p*. *molecular therapy. Nucleic Acids*, 2019, 18: 954-965.
- [44] Molina E, Chew GS, Myers SA, et al. A novel Y-specific long non-coding RNA associated with cellular lipid accumulation in HepG2 cells and atherosclerosis-related genes. *Sci Rep*, 2017, 7: 16710.
- [45] Li CW, Hu ZX, Zhang W, et al. Regulation of cholesterol homeostasis by a novel long non-coding RNA LASER. *Sci Rep*, 2019, 9: 7693.
- [46] Huang JB, Chen SJ, Cai DL, et al. Long noncoding RNA *lncARSR* promotes hepatic cholesterol biosynthesis via modulating Akt/SREBP-2/HMGCR pathway. *Life Sci*, 2018, 203: 48-53.
- [47] Yang L, Li P, Yang WJ, et al. Integrative transcriptome analyses of metabolic responses in mice define pivotal LncRNA metabolic regulators. *Cell Metab*, 2016, 24(4): 627-639.
- [48] Yan CF, Chen JF, Chen NQ. Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatic steatosis and insulin resistance by increasing nuclear SREBP-1c protein stability. *Sci Rep*, 2016, 6: 22640.
- [49] Liu G, Zheng XX, Xu YL, et al. Long non-coding RNAs expression profile in HepG2 cells reveals the potential role of long non-coding RNAs in the cholesterol metabolism. *Chinese Med J (English)*, 2015, 128(1): 91-97.

(本文责编 陈宏宇)