

非酒精性脂肪性肝病的表观遗传学研究进展

张雅坤 王蓓丽 郭 玮[△]

(复旦大学附属中山医院检验科 上海 200032)

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种从相对良性的肝脏脂肪变性到非酒精性的脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)的代谢性肝病。NASH以持续性肝损伤、炎症和肝纤维化为特征,并显著地增加了肝硬化和肝细胞癌等终末期肝病的风险。目前关于NAFLD/NASH的发病机制仍不明确,但是近来该病在表观遗传学领域的研究进展给该病的发病机制提供了新的视角。本文综述了该领域近来的研究进展,为阐明NAFLD的发病机制奠定了坚实的基础,并为该病的早发现、早诊断、早治疗提供了潜在的靶点。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD); 表观遗传学; 甲基化; 组蛋白修饰; miRNA; m6A; lncRNA

【中图分类号】 R575.5 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2024.02.018

Advances in epigenetics of nonalcoholic fatty liver disease

ZHANG Ya-kun, WANG Bei-li, GUO Wei[△]

(Department of Laboratory Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a metabolic liver disease that ranges from relatively benign hepatic steatosis to nonalcoholic steatohepatitis (NASH). NASH is characterized by persistent liver damage, inflammation, and fibrosis which significantly increases the risk of end-stage liver diseases, such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The pathogenesis of NAFLD/NASH is not yet fully understood, but its recent epigenetic advances have provided new insights into the mechanisms of this disease. This review summarized recent progress in this area which has laid a solid foundation for elucidating the pathogenesis of NAFLD and provides potential targets for early detection, diagnosis, and treatment of this disease.

【Key words】 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD); epigenetics; methylation; histone modification; miRNA; m6A; lncRNA

* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81972000, 82172348) and Key Clinical Specialty Construction Project of Shanghai Municipality (shslczdk03302)

全世界约有25%的人口受非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)影响^[1]。该病覆盖的范围包括单纯性脂肪变性、脂肪性肝炎伴或不伴纤维化,进一步可导致肝硬化、肝失代偿和肝细胞癌^[2]。目前NAFLD的发病机制仍不明确,近来的研究表明表观遗传因素在NAFLD的发

病中发挥着重要的作用。表观遗传是指在不改变DNA序列的情况下,遗传信息通过某些机制或途径,发生可保存并传递给子代的基因表达或细胞表型的改变^[3],表观遗传现象主要包括3种调节机制:DNA甲基化修饰、组蛋白修饰和基于RNA的机制。本文将阐述表观遗传因素在NAFLD发病中可能的

国家自然科学基金面上项目(81972000, 82172348);上海市临床重点专科建设项目(shslczdk03302)

[△]Corresponding author E-mail: guo.wei@zs-hospital.sh.cn

网络首发时间:2024-03-13 18:53:46 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/31.1885.R.20240312.1604.006>

作用,以期为该病的早期诊断和治疗提供靶点。

DNA 甲基化与 NAFLD DNA 甲基化是指 DNA 链中的碱基在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)催化下加入甲基的反应^[3]。在人体内起作用的 DNMTs 异构体有 3 种: DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B。甲基化一般发生在鸟嘌呤(CpG 二核苷酸)附近的 C5 胞嘧啶(5mC)上,在基因启动子区发生的频率较高。CpG 岛的高甲基化与基因失活/沉默有关,而低甲基化则导致基因激活^[4]。另一方面, TET 家族蛋白 TET1、TET2、TET3 分别将 5mC 氧化为 3 种异构体: 5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosines, 5hmC), 5-甲酰胞嘧啶(5-formylcytosine, 5fC)和 5-羧基胞嘧啶(5-carboxylcytosine, 5caC)^[5]。5fC 和 5caC 通过错配特异性胸腺嘧啶 DNA 糖基化酶介导的碱基切除修复途径进行修复,使胞嘧啶转化成为有效的去甲基化方法^[6]。

近来有很多关于 DNA 甲基化异常对 NAFLD 产生影响的报道。Murphy 等^[7]在具有组织学特征的 NAFLD 队列中分析 DNA 甲基谱,以研究其是否可以区分轻度和晚期 NAFLD 之间的差异。结果表明与对照组相比,无论疾病严重程度如何,NAFLD 都会发生低甲基化。此外,在轻度和晚期 NAFLD 中,参与转录与 DNA 甲基化状态的基因各不相同,在晚期 NAFLD 中,参与伤口愈合反应(如纤维化)的基因甲基化程度较低,表达上调,此数据可能有助于建立非侵入性标记物用于识别高进展风险的 NAFLD 患者。Zeybel 等^[8]使用分析促纤维化和抗纤维化基因的候选基因方法,在轻度和重度 NAFLD 队列的肝活检样本中鉴定 DNA 甲基化模式改变的相关基因。他们发现在 *TGFβ1* 和 *PDGFα* 中检测到特定 CpG 的甲基化程度较高,而在轻度纤维化患者中,特定 CpGs 在抗纤维化 *PPARα* 和 *PPARδ* 基因中的甲基化水平较低^[8]。在进一步对血浆游离循环 DNA 的甲基化检测中,发现 *PPARγ* 启动子区存在高甲基化^[9]。另有研究小组尝试在表观全基因组关联研究中使用非侵入性方法筛选外周血细胞 DNA 甲基化的变化,以测试特定的变化是否能对肝纤维化风险较高的 NAFLD 患者进行分层^[10]。这一研究方法的参与者超过 4 500 人,4 组人群队列分别来自 3 种族裔(欧洲、西班牙裔和非洲裔),通过计算机断层扫描或超声成像测量,将肝脏

脂肪含量的增加与 DNA 甲基化水平的改变联系起来。在欧洲参与者中,22 个 CpG 的甲基化水平与肝脂肪相关;其中,19 个 CpG 被注释为 18 个单一基因,如 *DHCR24*、*SLC43A1*、*CPT1A*、*SREBF1*、*SC4MOL* 和 *SLC9A3R1*,这些基因与肝功能有关。*ABCG1* 和 *SREBF1* 的表观遗传变化与胆固醇生物合成有关。因此,大多数受影响的 CpG 位于调节与脂肪变性相关的关键生物学过程的基因中,并捕捉到约 10% 的个体间变异^[10]。另一项小样本研究^[11]来自 35 名已经被组织学证实的 NAFLD(18 名单纯性脂肪变性和 17 名 NASH)汉族患者,与对照组相比,这些患者的循环血白细胞含有 65 个 CpG 位点,代表了 60 个差异甲基化的基因。在单纯肝脂肪变性组中发现 42 个甲基化 CpG 位点与血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平升高有关,32 个甲基化 CpG 位点与血清脂谱升高有关。在 NASH 组中,与单纯性肝脂肪变性组相比,甲基化 CpG 位点与肝脂肪变性、肝纤维化的存在与小叶炎症的存在显著相关。在 *ACSL4*、*CRLS1*、*CTP1A*、*SIGIRR*、*SSBP1* 和 *ZNF622* 基因中鉴定出与组织学证实的单纯性肝脂肪变性和 NASH 有关的 6 个差异甲基化 CpG 位点。最近的一项研究^[12]确定了与未成年儿童肝脂肪含量增加和肝损伤相关的血液 DNA 甲基化的显著变化。这些改变可能只是一种关联,但可以识别发育和/或营养暴露引起的重要表观遗传变异。因此,前瞻性地跟踪有持续代谢风险的儿童,以确定 DNA 甲基化的因果变化至关重要。此外,更大规模的前瞻性研究将有助于确定这些变化是否与肝脏和代谢表型相关的时间和潜在机制关联。这些进展对儿童和成人 NAFLD 中开发非侵入性生物标志物、预防和新的治疗靶点同样重要。

组蛋白修饰与 NAFLD DNA 和特殊组蛋白之间的相互作用,形成紧密包装的染色质,可将长达 2 m 的 DNA 凝聚到人细胞核中。染色质包装的基本单位为核小体,每个核心颗粒由 146 bp 的双链 DNA 缠绕在 8 种组蛋白(H2A、H2B、H3、H4 各 2 个拷贝)的复合体外 1.75 圈形成。每个核心组蛋白都有一个非结构化的 N-末端氨基酸的尾部延伸,可以进行包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、核糖基化和 SUMO 化在内的大量的翻译后修饰,它们是染色质致密性和可及性的关键决定因素。

组蛋白乙酰化修饰是NAFLD组蛋白修饰中研究最广泛的,它是一种动态可逆的修饰。一方面,乙酰化修饰通过组蛋白乙酰基转移酶HATs(histone acetyltransferases)将乙酰基团加到蛋白质内部的赖氨酸残基的 ϵ -NH₂上,根据亚细胞定位,可以将HATs分为不同的类别^[13]:A型HATs主要位于细胞核内,包括GCN5相关的-N-乙酰基转移酶(GNATs)、P300/CBP和TAFII250;B型HATs主要在细胞质中发挥作用^[13]。p300/CBP参与了NF- κ B依赖性炎症途径^[14],进一步研究表明,抑制肝细胞p300有助于治疗肥胖症和2型糖尿病的肝脂肪变性^[15]。另一方面,修饰后的乙酰基团可以通过组蛋白去乙酰基转移酶HDACs(histone deacetylases)移除。HDACs根据结构、酶功能和亚细胞定位的不同,分为I、II、III(又称Sirtuins或SIRT)和IV共4大类。HDACs的失调与NAFLD的进展有关。HDAC3(I类HDAC的一员)对昼夜节律的干扰导致肝脏脂质代谢紊乱和肥胖^[16]。另一个成员HDAC6(II类HDAC)可被miR-221靶向抑制表达,从而抑制肝癌细胞生长。miR-221经诱导被激活后,抑制了致下游致癌途径促进肝肿瘤发生的通路,从而发挥肿瘤抑制因子的作用^[17]。Sirtuins(或SIRTs)属于III类HDAC。截至目前,已鉴定出Sirtuins家族的7名成员(SIRT1~7),其中SIRT3、SIRT4、SIRT5定位于线粒体,SIRT1定位于细胞质和细胞核,SIRT2定位于细胞质,SIRT6、SIRT7定位于细胞核。PPAR α 是 β -氧化和生酮基因的主要转录调节因子。肝细胞特异性PPAR α 缺失降低了肝脏 β -氧化和酮生成,导致肝脏脂肪变性^[18]。转录共激活因子PGC-1 α 、BAF60a、Sirtuin1(SIRT1)和TBL1聚集在PPAR α 上,影响脂肪酸氧化和肝脏脂质含量^[19],SIRT1去乙酰化并激活PGC-1 α ,使 β -氧化增强。肝细胞特异性SIRT1缺失降低脂肪酸氧化基因表达,使由饮食导致的肝脂肪变性加重^[20]。SIRT2或SIRT6的肝脏特异性缺失也会增加高脂饮食诱导的肝脂肪变性^[21-22]。SIRT3以NAD⁺依赖性方式去乙酰化并激活参与 β -氧化和酮生成的多种酶^[23-24]。肥胖患者肝脏SIRT3和NAD⁺水平降低,导致 β -氧化/酮生成受到抑制,肝脏脂质积累增加。

microRNAs(miRNAs)与NAFLD miRNAs是一类长度在22个核苷酸以内的内源性非编码功能RNA,在转录后通过翻译抑制或干扰RNA稳定性

来控制多个基因的表达。miRNA参与细胞分化、增殖、发育、凋亡等过程,已作为非侵入性生物标记用于诊断肿瘤和2型糖尿病^[25-26]。

在肝脏中,miR-122的表达约占所有miRNA的70%^[27]。miR-122通过靶向重要的转录因子,参与肝脏发育和生理学^[28],并通过靶向ACC2^[29]和SREBP^[30]在脂质代谢中发挥基础作用。NAFLD肥胖症患者的肝组织活检中,脂肪肝与miR-122表达降低有关,原因是脂肪酸代谢降低和转录因子Chrebp、PPARG、PPARA、LXRA的表达改变。通过反义寡核苷酸抑制的方法短暂抑制miR-122高脂肪饮食喂养的小鼠,在小鼠模型中可避免肝脏脂肪变性。模型小鼠表现为血浆胆固醇水平降低、肝内脂肪酸氧化程度提高、脂肪酸合成速度降低、肝内胆固醇合成速度降低^[29]。相反,全身和肝脏特异性miR-122敲除小鼠表现出预期的表型,他们发展为脂肪性肝炎、纤维化和肝细胞癌^[31]。

miR-33a和miR-33b是另外两种与脂肪肝疾病、脂质代谢、小鼠和人类能量稳态有关的重要miRNA。它们分别位于*SREBF2*和*SREBF1*的内含子中,与这些基因一起被共转录^[32]。在小鼠中沉默miR-33a增加了胆固醇转运蛋白ABCA1在肝脏表达,HDL合成和循环HDL水平^[33]。*SREBF1*调节脂肪酸生物合成所需基因,*SREBF2*参与胆固醇代谢^[34]。通过抑制非人类灵长类动物(非洲绿猴)的miR-33同样可以引起ABCA1的高表达,并且ABCA1是受影响最大的靶点;其他上调基因还包括肉碱O-八酰基转移酶基因(*CROT*)和羟酰基辅酶A脱氢酶基因(*HADHB*),它们编码参与脂肪酸氧化的两种酶,以及胰岛素受体底物2(*IRS2*),后者对胰岛素信号传导起关键作用。当给猴子喂食富含碳水化合物的中等胆固醇饮食时,肉碱棕榈酰转移酶1A(*CPT1A*)的表达增加,这与脂肪酸氧化有关。miR-33可能通过抑制脂肪合成中的活性基因(*SREBF1*、*FASN*、*ACLY*和*ACACA*),降低了猴子血浆中VLDL甘油三酯水平^[32]。另外有研究构建了一种动脉粥样硬化进展的小鼠模型,是在ApoE缺陷小鼠的遗传背景上携带miR-33a或miR-33b敲除的特定小鼠系,结果显示那些缺乏miR-33a但表达miR-33b的小鼠产生的动脉粥样硬化斑块增加^[35]。这表明至少在小鼠模型中,miR-33b表现出比miR-33a更高的致动脉粥样硬化潜能。

甲状腺激素反应点14基因(*THRSP*)是一种新型的脂肪生成相关基因,在NAFLD的发生和发展过程中发挥着重要作用。miR-451a特异性结合小鼠和人类*THRSP* mRNA的3'UTR并抑制其活性,miR-451a的过表达有效降低了培养的肝细胞中的*THRSP* mRNA和蛋白表达以及甘油三酯的积累^[36]。FANG等^[37]发现肝脂肪变性的细胞和模型小鼠中,脂肪甘油三酯脂肪酶基因(*ATGL*)的表达降低,miR-124a的表达增加。miR-124a与*ATGL* mRNA的3'UTR相互作用,从而诱导其降解。miR-124a过表达通过抑制*ATGL*表达拮抗胰高血糖素样肽-1受体激动剂对NAFLD的作用,而miR-124a敲低则导致*ATGL*和Sirtuin1(*SIRT1*)表达升高,减少细胞内脂质积累和炎症。Borji等^[38]研究表明了miR-23b与*SIRT1* mRNA 3'-UTR的相互作用。miR-23b模拟物抑制*SIRT1*的基因和蛋白表达,人肝癌细胞HepG2中胞内甘油三酯水平升高,细胞活力降低。而miR-23b的抑制剂对*SIRT1* mRNA和蛋白质的表达有明显改善。因此,*SIRT1* mRNA的3'-UTR是miR-23b的直接靶标。HepG2细胞中脂质蓄积增加的致病因子可能是miR-23b。

miRNAs在NAFLD发病中的机制体现了其潜在的应用价值,然而全面理解和掌握miRNA、mRNA和其他非编码RNA之间的互作网络,以充分评估miRNA在NAFLD发病中发挥的作用,同时如何实现miRNA模拟物或抑制剂对肝细胞/组织的有效和特异性靶向仍然值得进一步深入研究。

其他表观遗传调控机制与NAFLD 近来一些新的表观遗传机制也被报道参与了NAFLD的调控过程。N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A) RNA修饰是真核生物mRNA上最常见的内部修饰,在转录后动态地由m6A甲基转移酶(“写入”蛋白)、m6A去甲基酶(“擦除”蛋白)和m6A特异性结合蛋白(“阅读”蛋白)安装、擦除和识别。m6A修饰导致mRNA稳定性降低及mRNA水平减少,影响广泛的生物功能^[39-41]。Qin等^[42]研究通过敲除m6A的“写入”蛋白METTL3,阻止老化和饮食诱导的NAFLD及肥胖的发展,并改善炎症和代谢表型。Kang等^[43]发现METTL14的缺失导致脂肪细胞中 β 肾上腺素能受体(β adrenergic receptors, ADRB)相关基因的m6A含量降低,进而提高了这些基因的翻译和蛋白质水平,增强了ADRB信号和脂解。具有

脂肪细胞特异性METTL14缺失的小鼠对高脂饮食诱导的肥胖、胰岛素抵抗、葡萄糖不耐受和NAFLD具有抵抗力。长链非编码RNA(long noncoding RNAs, lncRNAs)是具有超过200个核苷酸的转录本,lncRNAs通过复杂的三维相互作用和结构配置与DNA、RNA和蛋白质结合,参与多种生物活动^[44-46],这其中就包括了lncRNAs参与NAFLD的进展。lncRNA HULC可调节代谢功能紊乱的脂肪性肝病的相关纤维化^[47]。LncARSR不仅可以调节肝脏脂肪含量,还可以抑制肝脏肿瘤生长^[48]。LncRNA Gm16551在低表达水平下可以抑制新生脂肪生成,而LncRNA H19在高表达水平下促进纤维化过程^[49]。此外,在NAFLD中LncRNA HCG18会影响脂肪沉积和葡萄糖紊乱^[50]。这些新的表观遗传调控机制为阐明NAFLD的发生和进展提供了新的视角。

结语 目前的研究表明NAFLD的发病过程涉及到众多的表观遗传学因素,尚不清楚这其中关键性的靶点;另一方面,已有的研究多是关注表观遗传学某个因素的单一因子,而NAFLD的致病很可能是多因素协同作用的结果。因此,NAFLD由致病机制研究逐渐向临床转化研究过渡时,应该对多因素进行综合考量。相信随着NAFLD研究的不断深入,以及表观遗传学研究技术的不断提高,上述的表观遗传学因素将得到进一步阐明,靶向这些潜在靶点的有效诊断和治疗有望逆转肝细胞的持续性损伤和破坏,恢复正常的肝功能。

作者贡献声明 张雅坤 综述构思和撰写,资料收集。王蓓丽 资料收集。郭玮 综述撰写和修订。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] YOUNOSSI Z, TACKE F, ARRESE M, *et al.* Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2019, 69(6): 2672-2682.
- [2] FEBBRAIO MA, REIBE S, SHALAPOUR S, *et al.* Preclinical models for studying NASH-driven HCC: how useful are they?[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(1): 18-26.

- [3] ISAC T, ISAC S, RABABOC R, *et al.* Epigenetics in inflammatory liver diseases: a clinical perspective [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(5):366.
- [4] MATTEI AL, BAILLY N, MEISSNER A. DNA methylation: a historical perspective [J]. *Trends Genet*, 2022, 38(7):676-707.
- [5] FERNÁNDEZ-BARRENA MG, ARECHEDERRA M, COLYN L, *et al.* Epigenetics in hepatocellular carcinoma development and therapy: the tip of the iceberg [J]. *JHEP Rep*, 2020, 2(6):100167.
- [6] WEBER AR, KRAWCZYK C, ROBERTSON AB, *et al.* Biochemical reconstitution of TET1-TDG-BER-dependent active DNA demethylation reveals a highly coordinated mechanism [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10806.
- [7] MURPHY SK, YANG H, MOYLAN CA, *et al.* Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5):1076-1087.
- [8] ZEYBEL M, HARDY T, ROBINSON SM, *et al.* Differential DNA methylation of genes involved in fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease [J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 7(1):25.
- [9] HARDY T, ZEYBEL M, DAY CP, *et al.* Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*, 2017, 66(7):1321-1328.
- [10] MA J, NANO J, DING J, *et al.* A peripheral blood DNA methylation signature of hepatic fat reveals a potential causal pathway for nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Diabetes*, 2019, 68(5):1073-1083.
- [11] WU J, ZHANG R, SHEN F, *et al.* Altered DNA methylation sites in peripheral blood leukocytes from patients with simple steatosis and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:6946-6967.
- [12] MOYLAN CA, MAVIS AM, JIMA D, *et al.* Alterations in DNA methylation associate with fatty liver and metabolic abnormalities in a multi-ethnic cohort of pre-teenage children [J]. *Epigenetics*, 2022, 17(11):1446-1461.
- [13] LEE KK, WORKMAN JL. Histone acetyltransferase complexes: one size doesn't fit all [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(4):284-295.
- [14] CHAN HM, LA THANGUE NB. p300/CBP proteins: HATs for transcriptional bridges and scaffolds [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt 13):2363-2373.
- [15] BRICAMBERT J, MIRANDA J, BENHAMED F, *et al.* Salt-inducible kinase 2 links transcriptional coactivator p300 phosphorylation to the prevention of ChREBP-dependent hepatic steatosis in mice [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(12):4316-4331.
- [16] FENG D, LIU T, SUN Z, *et al.* A circadian rhythm orchestrated by histone deacetylase 3 controls hepatic lipid metabolism [J]. *Science*, 2011, 331(6022):1315-1319.
- [17] BAE HJ, JUNG KH, EUN JW, *et al.* MicroRNA-221 governs tumor suppressor HDAC6 to potentiate malignant progression of liver cancer [J]. *J Hepatol*, 2015, 63(2):408-419.
- [18] MONTAGNER A, POLIZZI A, FOUCHE E, *et al.* Liver PPAR α is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD [J]. *Gut*, 2016, 65(7):1202-1214.
- [19] KUŁOZIK P, JONES A, MATTIJSSEN F, *et al.* Hepatic deficiency in transcriptional cofactor TBL1 promotes liver steatosis and hypertriglyceridemia [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(4):389-400.
- [20] PURUSHOTHAM A, SCHUG TT, XU Q, *et al.* Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation [J]. *Cell Metab*, 2009, 9(4):327-338.
- [21] KIM HS, XIAO C, WANG RH, *et al.* Hepatic-specific disruption of SIRT6 in mice results in fatty liver formation due to enhanced glycolysis and triglyceride synthesis [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(3):224-236.
- [22] REN H, HU F, WANG D, *et al.* Sirtuin 2 prevents liver steatosis and metabolic disorders by deacetylation of hepatocyte nuclear factor 4 α [J]. *Hepatology*, 2021, 74(2):723-740.
- [23] DITTENHAFFER-REED KE, RICHARDS AL, FAN J, *et al.* SIRT3 mediates multi-tissue coupling for metabolic fuel switching [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(4):637-646.
- [24] SHIMAZU T, HIRSCHHEY MD, HUA L, *et al.* SIRT3 deacetylates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase 2 and regulates ketone body production [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(6):654-661.
- [25] VASU S, KUMANO K, DARDEN CM, *et al.* MicroRNA signatures as future biomarkers for diagnosis of diabetes states [J]. *Cells*, 2019, 8(12):1533.
- [26] ZHOU J, YU L, GAO X, *et al.* Plasma microRNA panel to diagnose hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(36):4781-4788.
- [27] LAGOS-QUINTANA M, RAUHUT R, YALCIN A, *et al.* Identification of tissue-specific MicroRNAs from mouse [J]. *Curr Biol*, 2002, 12(9):735-739.
- [28] LAUDADIO I, MANFROID I, ACHOURI Y, *et al.* A feedback loop between the liver-enriched transcription factor network and miR-122 controls hepatocyte

- differentiation[J].*Gastroenterology*,2012,142(1):119-129.
- [29] ESAU C, DAVIS S, MURRAY SF, *et al.* miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting[J].*Cell Metab*,2006,3(2):87-98.
- [30] LATORRE J, MORENO-NAVARRETE JM, MERCADER JM, *et al.* Decreased lipid metabolism but increased FA biosynthesis are coupled with changes in liver microRNAs in obese subjects with NAFLD[J].*Int J Obes (Lond)*,2017,41(4):620-630.
- [31] HSU SH, WANG B, KOTA J, *et al.* Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver [J].*J Clin Invest*,2012,122(8):2871-2883.
- [32] RAYNER KJ, ESAU CC, HUSSAIN FN, *et al.* Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides [J]. *Nature*, 2011, 478 (7369):404-407.
- [33] HORIE T, ONO K, Horiguchi M, *et al.* MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo [J].*Proc Natl Acad Sci U S A*,2010,107(40):17321-17326.
- [34] HORTON JD. Sterol regulatory element-binding proteins: transcriptional activators of lipid synthesis[J].*Biochem Soc Trans*,2002,30(6):1091-1095.
- [35] KOYAMA S, HORIE T, NISHINO T, *et al.* Identification of differential roles of microRNA-33a and -33b during atherosclerosis progression with genetically modified mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (13) : e012609.
- [36] ZENG N, HUANG R, LI N, *et al.* MiR-451a attenuates free fatty acids-mediated hepatocyte steatosis by targeting the thyroid hormone responsive spot 14 gene [J].*Mol Cell Endocrinol*,2018,474:260-271.
- [37] FANG QH, SHEN QL, LI JJ, *et al.* Inhibition of microRNA-124a attenuates non-alcoholic fatty liver disease through upregulation of adipose triglyceride lipase and the effect of liraglutide intervention [J].*Hepatol Res*, 2019, 49 (7):743-757.
- [38] BORJI M, NOURBAKHSH M, SHAFIEE SM, *et al.* Down-regulation of SIRT1 expression by mir-23b contributes to lipid accumulation in HepG2 cells [J]. *Biochem Genet*,2019,57(4):507-521.
- [39] AN Y, DUAN H. The role of m6A RNA methylation in cancer metabolism [J].*Mol Cancer*,2022,21(1):14.
- [40] SENDINC E, SHI Y. RNA m6A methylation across the transcriptome [J].*Mol Cell*,2023,83(3):428-441.
- [41] FANG Z, MEI W, QU C, *et al.* Role of m6A writers, erasers and readers in cancer [J].*Exp Hematol Oncol*, 2022,11(1):45.
- [42] QIN Y, LI B, ARUMUGAM S, *et al.* m6A mRNA methylation-directed myeloid cell activation controls progression of NAFLD and obesity [J].*Cell Rep*, 2021, 37 (6):109968.
- [43] KANG Q, ZHU X, REN D, *et al.* Adipose METTL14-Elicited N6 -methyladenosine promotes obesity, insulin resistance, and NAFLD through suppressing β adrenergic signaling and lipolysis [J].*Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(28): e2301645.
- [44] BRIDGES MC, DAULAGALA AC, KOURTIDIS A. LNCcation: lncRNA localization and function [J].*J Cell Biol*,2021,220(2):e202009045.
- [45] HUANG W, LI H, YU Q, *et al.* LncRNA-mediated DNA methylation: an emerging mechanism in cancer and beyond [J].*J Exp Clin Cancer Res*,2022,41(1):100.
- [46] JIANG N, ZHANG X, GU X, *et al.* Progress in understanding the role of lncRNA in programmed cell death [J].*Cell Death Discov*,2021,7(1):30.
- [47] SHEN X, GUO H, XU J, *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.
- [48] CHI Y, GONG Z, XIN H, *et al.* Long noncoding RNA lncARSR promotes nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma by promoting YAP1 and activating the IRS2/AKT pathway [J]. *J Transl Med*, 2020,18(1):126.
- [49] DI MAURO S, SALOMONE F, SCAMPORRINO A, *et al.* Coffee restores expression of lncRNAs involved in steatosis and fibrosis in a mouse model of NAFLD [J]. *Nutrients*,2021,13(9):2952.
- [50] XIA Y, ZHANG Y, WANG H. Upregulated lncRNA HCG18 in patients with non-alcoholic fatty liver disease and its regulatory effect on insulin resistance [J].*Diabetes Metab Syndr Obes*,2021,14:4747-4756.

(收稿日期:2023-06-14; 编辑:岳頔)