

本文引文格式:李广志,黄梦兰,黄俊玲. lncRNA在非酒精性脂肪肝病中调控作用的研究进展[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(6): 815-818, 823.

【综述与讲座】

lncRNA在非酒精性脂肪肝病中调控作用的研究进展

李广志¹, 黄梦兰^{2,3}, 黄俊玲¹

(1. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;

3. 广西百色市人民医院, 右江民族医学院附属西南医院, 广西 百色 533000)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一类以肝脏脂肪变性为主的代谢应激性肝损伤,是全球最常见的慢性肝病。长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是长度大于200nt的非编码RNA,参与肝脏糖脂代谢、炎症反应和纤维化等,在NAFLD的发生发展中发挥独特作用。本文就lncRNA在NAFLD不同阶段中的表达变化及调控作用做一综述。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病;长链非编码RNA;脂质代谢;糖代谢;炎症反应;纤维化

中图分类号: R575.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2021)06-0815-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2021.06.024

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种代谢应激性肝损伤,与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关,病变可以从较轻的单纯的非酒精性脂肪肝转变为非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH),进一步发展为肝硬化,最后进展成肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。不仅如此,NAFLD还是一种多系统的疾病,大大增加了2型糖尿病、心血管病和慢性肾脏病的风险^[2]。NAFLD全球患病率为25.24%(95%CI: 22.10~28.65),是全球最常见的慢性肝病^[3]。NAFLD的发病机制目前尚未完全明了,可能是在胰岛素抵抗的基础上肝细胞中脂质堆积,再加上氧化应激、线粒体功能障碍、内毒素、炎症等刺激,逐渐发展而来^[4]。

随着对非编码RNA研究的不断深入,研究人员发现除了微小RNA外,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)与NAFLD的发生发展密切相关^[5]。本文将主要对lncRNA的功能及其在NAFLD中的调控作用做一综述,以期为学者们研究NAFLD的发病机制及临床诊治提供新的思路。

1 lncRNA的生物学功能

lncRNA是一种长度>200个核苷酸的非编码RNA。lncRNA的概念于2002年首次被提出^[6],但直到2007年Rinn JL等^[7]报道的一条功能性lncRNA

(HOTAIR)参与了HOX基因的转录,人们才意识到它并非仅是编码RNA的“噪音”。与microRNA一样,可根据细胞定位的不同发挥特定的功能。核定位的lncRNA可以作为转录因子或染色质修饰复合物,而细胞质中的lncRNA则可直接调控mRNA的稳定或充当内源性竞争性RNA,起到调节功能性蛋白的作用^[8]。其生物学作用广泛,可概括为信号、诱饵、指导和支架4种生物学效应,涉及DNA的复制与转录、蛋白质的翻译以及表观遗传学方面的调控等^[9]。但在NAFLD的研究中,目前研究最广泛的是它作为内源性竞争性RNA对microRNA发挥的海绵效应。

2 lncRNA在NAFLD中的调控作用

2.1 lncRNA在单纯性NAFLD中的作用 NAFLD的第一个无症状阶段是肝脏脂肪蓄积或脂肪变性。肝脂肪变性的产生是由于脂质获取(脂肪酸摄取和新生脂肪生成)和脂质处置(脂肪酸氧化和输出)之间的失衡导致的。在肝脏中,胰岛素抵抗的反常效应通过脂质代谢和糖代谢紊乱导致新生脂肪形成增加,脂肪蓄积诱发肝细胞变性和死亡等,促使炎症反应发生,促进NAFLD的进展。

2.1.1 lncRNA在肝脏脂质代谢中的作用 脂质代谢紊乱是NAFLD最重要最典型的改变,而许多lncRNA对脂肪代谢的调节是在转录水平发生的。使用

基金项目: 广西自然科学基金项目(2020JJA140192);广西壮族自治区中医药局计划项目(GZZC2020252);右江民族医学院高层次人才科研项目(Y20196303)

第一作者简介: 李广志(1985-),男,硕士,主治医师,研究方向:消化系统疾病基础与临床, E-mail: 83963274@qq.com

通讯作者简介: 黄俊玲(1980-),女,硕士,副主任医师,研究方向:消化内科肿瘤学防治, E-mail: 88523161@qq.com

微阵列表达谱分析技术对比了 NAFLD 合并胆囊结石患者与单纯胆囊结石的肝脏组织,共发现 1735 个 lncRNA 和 1485 个 mRNA 差异表达,其中 lncRNA 上调 535 个、下调 1200 个^[10]。lncRNA 的差异表达数量大于 mRNA 似乎也暗示着 lncRNA 具有更广泛和多样的变化。在 NAFLD 中高表达的 lncRNA 多数充当 microRNA 的“海绵”,发挥竞争或者抑制作用,间接激活促进脂质生成的基因。比如,lncRNA Gm15622 就充当了 microRNA miR-742-3p 的“海绵”,从而增加转录调节因子 SREBP-1c 的表达,并促进了高脂饮食小鼠和 AML-12 细胞肝脏中的脂质积累^[11];还有 lncRNA CCAT1,通过竞争性抑制 miR-613 来增加 LXR α 的转录并促进了 LXR α 的表达从而促进脂滴形成和 NAFLD 的发展^[12]。而下调的 lncRNA,同样也可以抑制 microRNA 的作用,促进脂质形成。高脂血症大鼠体内 lnc-HC 的低表达,就是通过对 miR-130b-3p 在转录及转录后水平的负调节来诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的表达,从而增加肝脏中的甘油三酯的浓度^[13];lncRNA Gm12664-001 缺乏通过正调控 miR-295-5p 和减弱 AML-12 细胞中 CAV1 的表达来导致肝脏脂质积累^[14]。

除了通过 microRNA 的间接调控,lncRNA 还可以通过调控脂质代谢的基因发挥直接调控作用。固醇调节元件结合蛋白 1c(sterol regulatory element binding protein 1c,SREBP-1c)是一种调控脂肪合成和葡萄糖代谢相关酶基因表达的重要核转录因子。研究表明,lncRNABlnc1 是与 LXR(脂质代谢密切相关基因肝 X 受体)/SREBP-1c 通路的核心成分,是胰岛素抵抗状态下脂肪生成诱导所必需的;具有肝脏特异性 Blnc1 失活的小鼠对高脂饮食诱导的肝脂肪变性具有抗性,并且具有较低的血浆 TAG 水平、肝脏脂肪生成减少的代谢变化特征^[5]。

2.1.2 lncRNA 在肝脏糖代谢中的作用 糖脂代谢关系向来密不可分。胰岛素抵抗不仅是 NAFLD 的始动因素,还贯穿了整个 NAFLD 的进程和发展。lncRNA Gm10804 在糖尿病合并 NAFLD 小鼠的肝脏中上调,这使得肝脏脂肪生成蛋白(SREBP-1c 和脂肪酰合酶)和糖异生酶(磷酸烯醇丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酶)均增加,甘油三酯聚积^[15]。lncRNA MALAT1 不仅与肝细胞增殖有关,研究还表明,MALAT1 还可以通过增加 SREBP-1c 核蛋白的稳定性来促进肝脏脂肪变性和胰岛素抵抗^[16]。肝脏胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要特征。lncRNA MEG3 已被证明与肝糖产生相关;MEG3 过表达显著增加了原代肝细胞中 FoxO1、G6pc、PepckmRNA 的表达和肝糖异生,抑制了胰岛素刺激的糖原合成^[17]。

2.1.3 lncRNA 在肝脏炎症反应中的作用 持续性脂肪变性促进有毒脂质代谢物的形成,从而刺激炎症和纤维化反应,导致疾病发展为 NASH。研究发现,当单纯的脂肪变性不断加重,肝细胞死亡增多,lncRNA FLRL2 的水平也随之降低^[18]。FLRL2 是一种广泛分布的核 lncRNA。序列分析表明 FLRL2 位于 Arntl 基因的内含子区域,荧光素酶测定显示 FLRL2 过表达后 Arntl 基因的转录激活,从而缓解 NAFLD 中的脂肪变性、脂肪生成和内质网应激,最终减缓了肝脏的炎症反应,而 FLRL2 的下调导致了相反的效果^[18]。无疑,如果炎症反应无法得到有效控制,单纯的脂肪变性将进一步向 NASH 发展。

2.2 lncRNA 在 NASH 中的作用 慢性炎症反应可以促进肝脏单纯的脂肪变性向 NASH 进展,而 NASH 是导致病程进展为肝硬化甚至肝癌的关键阶段。研究发现,lncRNA GM9795 在 NASH 动物模型和 NASH 细胞模型的肝组织中显著高表达,而后通过尼罗红染色发现 GM9795 不影响 NASH 的脂肪堆积,而是促进 NASH 中重要炎症介质 TNF、IL-6、IL-1 的表达,同时上调内质网应激的关键分子和激活 NF- κ B/JNK 通路^[19]。另有研究发现,在慢性乙型肝炎并发 NAFLD 患者中表达上调的 lncRNA MALAT1 则通过 hsa-miR-20b-5p/硫氧还蛋白相互作用蛋白轴,激活 NLRP3 炎症体及下游炎症反应^[20]。此外,一些 lncRNA 在 NAFLD 不同阶段呈现不同的表达水平。Park JG 等^[21]研究发现,在单纯脂肪肝的 NAFLD 患者中肝脏脂肪变性的程度与肝脏 lncRNA LeXis 水平呈负相关,但与血浆 lncRNA LeXis 水平无关;而在 NASH 患者的血浆中 lncRNA LeXis 水平显著升高。lncRNA 在调节 NAFLD 患者炎症反应的同时,或许可以成为潜在无创的生物标志物,为临床诊疗提供更多便利。

2.3 lncRNA 在肝脏纤维化中的作用 肝星状细胞(hepatic stellate cell,HSC)正常情况下处于静止状态,当肝脏受到炎症或机械刺激等损伤时,被激活后转化为肌成纤维细胞是各种致纤维化因素的关键。过量摄入膳食脂肪和糖与患 NAFLD 风险升高有关。饮食中棕榈酸酯、果糖的含量使得与肝纤维化和肝星状细胞活化相关的 mRNA 和 lncRNA 的表达上调^[22]。lncRNA 在 NAFLD 的不同阶段具有不同的表达水平。研究表明循环 lncRNA GAS5 随着肝纤维化的加重而升高,但其水平在肝硬化患者血浆中降低^[23]。lncRNA HULC 在 NAFLD 大鼠的肝组织中表达增加,抑制 HULC 可改善肝脏脂质沉积的病理状态和肝功能相关指标,改善肝纤维化程度,减少肝细胞凋亡,抑制 NAFLD 大鼠肝组织中的 MAPK 信号通路^[24]。双

荧光素酶报告基因检测证明 miR-506 可以与 lncRNA NEAT1 和 GLI3 结合,而 NEAT1 可以吸附 miR-506 以调节 GLI3 表达。在 NAFLD 的进展中,NEAT1 被上调后作为 ceRNA 通过 miR-506/GLI3 轴调节纤维化、炎症反应和脂质代谢^[25]。lncRNA 在 NASH 向纤维化发展的过程中存在一些变化。对 24 例单纯脂肪变的 NAFLD 患者、53 例伴小叶炎症的 NAFLD 患者和 65 例患有晚期纤维化的 NAFLD 患者进行肝活检,组织 RNA 测序得出差异表达的 lncRNA 约 4000 多个,主要参与 TGF- β 1 和 TNF 信号传导、胰岛素抵抗和细胞外基质维持;不同的组织学类别中也表现出差异表达:在 HepG2 细胞中敲低 lncRNAMALAT1 的表达使 CXCL5 转录物和蛋白质水平分别降低了 50% 和 30%,但与处于静止状态的细胞相比,MALAT1 和 CXCL5 在活化的 HSC 中的表达上调,并且在 HepG2 细胞中 MALAT1 的表达受高血糖和胰岛素的调节,lncRNA 表达异常与 NASH 的炎症和纤维化有关^[26]。

2.4 lncRNA 在 NAFLD 进展为 HCC 各阶段的作用

HCC 是一种预后不良的恶性肿瘤,是全球癌症相关死亡的主要原因之一,而 NAFLD 是 HCC 的重要危险因素。lncRNA 在 HCC 中的研究相对于 NAFLD 的其他阶段更为广泛。lncRNA 在单纯 NAFLD 向 HCC 发展的过程像硬币一样具有双面性。在 NAFLD 转化成 HCC 的患者肝组织中 lncRNA FTX 的表达和 M1/M2 Kupffer 细胞的比值低于单纯 NAFLD 患者肝组织中的比值,进一步通过在小鼠体内体外验证结果表明,上调 FTX 可以促进 Kupffer 细胞向 M1 型极化从而抑制 NAFLD 向 HCC 转化^[27]。同样有研究表明,lncRNA ARSR 在 NAFLD 小鼠模型和 HepG2 细胞中表达,并通过降低 YAP1 磷酸化激活 IRS2/AKT 通路,并进一步增加脂质积累、细胞增殖、侵袭和细胞周期;沉默 ARSR 抑制了 IRS2/AKT 通路,从而通过下调 YAP1 来减少 HCC 细胞增殖和侵袭并抑制 NAFLD 小鼠的脂质积累^[28]。从以上研究结果可见,在单纯 NAFLD 中 lncRNA 特定趋势的变化可以促使其向 HCC 进展。

但是,lncRNA 对 HCC 的影响不仅仅是对单纯 NAFLD 向 HCC 发展进程的调控,当 HCC 发生后,其仍发挥重要的调控作用。lncRNA 对 HCC 的影响涉及癌细胞的增殖、自噬、转移、侵袭等。研究发现肝癌组织和细胞系中 lncRNA DANC 高表达,并且 lncRNA DANC 与 HCC 患者的 HCC 的上皮间质转化呈正相关^[29]。此外,lncRNA DANC 的敲低可见肝癌细胞增殖减弱、集落形成减少、自噬相关蛋白表达降低,可见 lncRNA DANC 增强了肝癌细胞的增殖和自噬^[30]。也有一些 lncRNA 在 HCC 中发挥肿瘤抑制

作用。在晚期 HCC 患者中,lncRNA NBR2 表达较低的 HCC 病例的总体生存率明显低于 NBR2 表达较高的 HCC 病例,NBR2 的表达与 HCC 的恶性程度呈负相关^[31]。进一步研究发现,NBR2 至少部分通过 ERK 和 JNK 途径抑制自噬诱导的细胞增殖、侵袭和迁移^[31]。lncRNA 在 HCC 中不仅调节细胞自噬,还对肿瘤耐药有一定影响。Zhang W 等^[32]通过体外培养的肝癌细胞和裸鼠致瘤性等实验证实,在 HCC 组织和细胞中,lncRNA LINC00160 的上调负调控 miR-132 从而靶向调控 PIK3R3 使其过表达,促进裸鼠的 HCC 细胞活力、自噬、耐药性和致瘤性。此外,lncRNA 还影响 HCC 患者肝癌干细胞的自我更新能力。研究发现 lncRNA DUXAP9 正调控 HCC 细胞干性,以球形成能力、乙醛脱氢酶活性和干性标志物表达的变化为特征,而进一步的荧光素酶报告基因、mRNA 稳定性和 RNA-RNA 体外相互作用分析表明,DUXAP9 直接与 sox9 的严重度 3'-非翻译区结合,增强了 sox9 的 mRNA 稳定性,从而增加了 sox9 的表达,最终促进了肝癌细胞的干性^[33]。

3 小结

总之,lncRNA 在肝脏糖脂代谢紊乱、炎症反应、纤维化形成,以及 NAFLD 转化为 HCC 等过程发挥重要作用,也许可以作为治疗的新靶点。此外,在 NAFLD 不同阶段差异表达的特定循环 lncRNA 可作为诊断 NAFLD 的生物标志物。但是,由于 lncRNA、mRNA 与基因之间的调控并非一对一的关系,故基于 lncRNA 疗法的研究仍未达到临床应用。即便如此,人们也已经发现了一些药物可以通过改变 lncRNA 来改变 NAFLD 的进展。一项研究发现,小檗碱治疗逆转了在 NAFLD 小鼠模型中有 881 个 mRNA 和 538 个 lncRNA 以及抗氧化因子 Nrf2 表达的降低^[34]。因此,深入了解 lncRNA 在 NAFLD 中的调节作用及其机制,有助于利用 lncRNA 进行临床诊治。

参考文献:

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J].中华肝脏病杂志,2018,26(3):195-203.
- [2] Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease [J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S47-S64.
- [3] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes [J]. Hepatology (Baltimore, Md), 2016, 64(1): 73-84.
- [4] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?

- [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842-845.
- [5] Zhao XY, Xiong XL, Liu TY, et al. Long noncoding RNA licensing of obesity-linked hepatic lipogenesis and NAFLD pathogenesis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2986.
- [6] Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs [J]. *Nature*, 2002, 420(6915): 563-573.
- [7] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, et al. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1311-1323.
- [8] 唐玉莲, 李根亮, 倪安妮. 非编码 RNA 与肝细胞癌相关性的研究进展 [J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(6): 797-802.
- [9] Wang KC, Chang HY. Molecular mechanisms of long noncoding RNAs [J]. *Mol Cell*, 2011, 43(6): 904-914.
- [10] Sun CZ, Liu XY, Yi ZJ, et al. Genome-wide analysis of long noncoding RNA expression profiles in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *IUBMB Life*, 2015, 67(11): 847-852.
- [11] Ma MJ, Duan R, Shen LL, et al. The lncRNA Gm15622 stimulates SREBP-1c expression and hepatic lipid accumulation by sponging the miR-742-3p in mice [J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(7): 1052-1064.
- [12] Huang FZ, Liu HZ, Lei Z, et al. Long noncoding RNA CCAT1 inhibits miR-613 to promote nonalcoholic fatty liver disease via increasing LXR α transcription [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(12): 9819-9833.
- [13] Lan X, Wu LT, Wu N, et al. Long Noncoding RNA lnc-HC Regulates PPAR γ -Mediated Hepatic Lipid Metabolism through miR-130b-3p [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 954-965.
- [14] Zhang Q, Wang JM, Li HY, et al. LncRNA Gm12664-001 ameliorates nonalcoholic fatty liver through modulating miR-295-5p and CAV1 expression [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2020, 17: 13.
- [15] Li TH, Huang X, Yue Z, et al. Knockdown of long noncoding RNA Gm10804 suppresses disorders of hepatic glucose and lipid metabolism in diabetes with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(7): 839-846.
- [16] Yan CF, Chen JF, Chen NQ. Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatic steatosis and insulin resistance by increasing nuclear SREBP-1c protein stability [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22640.
- [17] Zhu X, Wu YB, Zhou J, et al. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(2): 319-325.
- [18] Chen Y, Chen XY, Gao JG, et al. Long noncoding RNA FLRL2 alleviated nonalcoholic fatty liver disease through Arntl-Sirt1 pathway [J]. *FASEB J*, 2019, 33(10): 11411-11419.
- [19] Ye LY, Zhao D, Xu YZ, et al. LncRNA-Gm9795 promotes inflammation in non-alcoholic steatohepatitis via NF- κ B/JNK pathway by endoplasmic reticulum stress [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 101.
- [20] Li JZ, Ye LH, Wang DH, et al. The identify role and molecular mechanism of the MALAT1/hsa-mir-20b-5p/TXNIP axis in liver inflammation caused by CHB in patients with chronic HBV infection complicated with NAFLD [J]. *Virus Res*, 2021, 298: 198405.
- [21] Park JG, Kim G, Jang SY, et al. Plasma Long Noncoding RNA LeXis is a Potential Diagnostic Marker for Non-Alcoholic Steatohepatitis [J]. *Life (Basel)*, 2020, 10(10): 230.
- [22] Piras IS, Gerhard GS, DiStefano JK. Palmitate and Fructose Interact to Induce Human Hepatocytes to Produce Pro-Fibrotic Transcriptional Responses in Hepatic Stellate Cells Exposed to Conditioned Media [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2020, 54(5): 1068-1082.
- [23] Han MH, Lee JH, Kim G, et al. Expression of the Long Noncoding RNA GAS5 Correlates with Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Genes (Basel)*, 2020, 11(5): 545.
- [24] Shen XT, Guo HY, Xu JJ, 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.
- [25] Jin SS, Lin XF, Zheng JZ, et al. lncRNA NEAT1 regulates fibrosis and inflammatory response induced by non-alcoholic fatty liver by regulating miR-506/GLI3 [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2019, 30(3): 98-106.
- [26] Leti F, Legendre C, Still CD, et al. Altered expression of MALAT1 lncRNA in nonalcoholic steatohepatitis fibrosis regulates CXCL5 in hepatic stellate cells [J]. *Transl Res*, 2017, 190: 25-39. e21.
- [27] Wu HJ, Zhong ZW, Wang AJ, et al. LncRNA FTX represses the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocellular carcinoma via regulating the M1/M2 polarization of Kupffer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 266.
- [28] 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.

(下转第 823 页)

- nits: study protocol for a cluster randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1): 467.
- [24] Pados BF. Physiology of Stress and Use of Skin-to-Skin Care as a Stress-Reducing Intervention in the NICU[J]. *Nurs Womens Health*, 2019, 23(1): 59-70.
- [25] Purdy IB, Craig JW, Zeanah P. NICU discharge planning and beyond: recommendations for parent psychosocial support[J]. *J Perinatol*, 2015, 35(Suppl 1): S24-S28.
- [26] Larsson C, Wågström U, Normann E, et al. Parents experiences of discharge readiness from a Swedish neonatal intensive care unit[J]. *Nurs Open*, 2017, 4(2): 90-95.
- [27] 侯文娅, 王嘉乐, 何淑贞. 极低出生体重早产儿的家庭参与式护理[J]. *护理学杂志*, 2018, 33(7): 39-41.
- [28] 何利, 谭彦娟, 黑明燕. 新生儿重症监护病房实施家庭参与式综合管理对住院早产儿母亲紧张焦虑情绪影响的自身前后对照研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2015, 10(6): 409-413.
- [29] 余海虹, 刘凤英, 陈健碧. 家庭参与式管理模式对早产儿家属需求及护理能力的影响[J]. *护理实践与研究*, 2017, 14(20): 17-19.
- [30] 华玲玲, 周敏, 薛艳, 等. 母乳喂养家庭病房的建立及其在 NICU 低出生体重儿中的应用研究[J]. *中华护理杂志*, 2018, 53(10): 1163-1167.
- [31] 李健, 华玲玲, 李雪花, 等. 新生儿重症监护室开展家庭病房的实践与效果评价[J]. *中国实用护理杂志*, 2018, 34(33): 2615-2619.
- [32] 刘欣, 卢淑亚. 家庭参与式早产儿预出院病房的建立及效果评价[J]. *中华护理杂志*, 2019, 54(5): 704-708.
- [33] Quinn M, Menon U. NICU Parent Preferences for Stakeholder Engagement in Research[J]. *Adv Neonatal Care*, 2020, 20(5): 406-414.
- [34] 邹镒严. 以微信为媒介的信息支持对早产儿母亲产后抑郁影响的效果研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [35] 赵玉兰, 胡安慧. 微信视频在新生儿重症监护室无陪护患儿家长探视中的应用[J]. *当代护士(中旬刊)*, 2020, 27(10): 38-39.
- [36] 余盈, 吴宝珍. 微信平台辅助高龄初产妇产后延续性护理的应用与探究[J]. *右江民族医学院学报*, 2019, 41(6): 710-712.
- [37] 吴赞芳, 吴洁, 韩国林, 等. 互联网依托式舒适护理在急诊患者中的应用[J]. *右江民族医学院学报*, 2020, 42(5): 670-672, 675.
- [38] 廖春丽, 韦连素, 韦永萍, 等. 互联网+闭环式健康管理对腹膜透析患者营养状况及生活质量的影响[J]. *右江民族医学院学报*, 2019, 41(2): 228-232.
- [39] 王帆, 王晓燕, 李胜玲, 等. 社会支持在银川市 NICU 早产儿母亲育儿胜任感与焦虑抑郁间的中介作用[J]. *医学与社会*, 2021, 34(7): 68-71.
- [40] 程敏, 林姗, 林荣荣. 住院早产儿父母需求与社会支持状况调查[J]. *西部中医药*, 2018, 31(11): 71-74.
- [41] 崔慧敏, 孙彩霞, 李胜玲. NICU 早产儿母亲的需求与家庭功能的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(15): 3602-3605.

收稿日期: 2021-05-03; 修回日期: 2021-09-25

(上接第 818 页)

- [29] Guo D, Li YR, Chen YF, et al. DANCR promotes HCC progression and regulates EMT by sponging miR-27a-3p via ROCK1/LIMK1/COFILIN1 pathway[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(4): e12628.
- [30] Wang X, Cheng ML, Gong Y, et al. LncRNA DANCR promotes ATG7 expression to accelerate hepatocellular carcinoma cell proliferation and autophagy by sponging miR-222-3p[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(17): 8778-8787.
- [31] Sheng JQ, Wang MR, Fang D, et al. LncRNA NBR2 inhibits tumorigenesis by regulating autophagy in hepatocellular carcinoma [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111023.
- [32] Zhang W, Liu YH, Fu Y, et al. Long non-coding RNA LINC00160 functions as a decoy of microRNA-132 to mediate autophagy and drug resistance in hepatocellular carcinoma via inhibition of PIK3R3 [J]. *Cancer Lett*, 2020, 478: 22-33.
- [33] Zeng R, Wang CY, Wang WY, et al. Long non-coding RNA DUXAP9 promotes hepatocellular carcinoma cell stemness via directly interacting with sox9[J]. *Environ Toxicol*, 2021, 36(9): 1793-1801.
- [34] Yuan XL, Wang J, Tang XY, et al. Berberine ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by a global modulation of hepatic mRNA and lncRNA expression profiles [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 24.

收稿日期: 2021-08-17; 修回日期: 2021-10-18