

• 论 著 •

血清 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 在 NAFLD 及肝纤维化疾病的临床应用价值研究*

段雨函, 吴 钢[△]

湖北省恩施州中心医院临床检验中心, 湖北恩施 445000

摘 要:目的 探究长链非编码 RNA NEAT1(LncRNA NEAT1)、LncRNA H19 与非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 及肝纤维化发病风险的相关性。方法 选取于该院 2018 年 8 月至 2021 年 8 月确诊为 NAFLD 的 85 例患者作为研究对象, 另选同期进行健康体检的 68 例体检健康者作为对照组。根据 NAFLD 患者肝纤维化程度分为 NAFLD 轻度组(31 例)、NAFLD 中度组(32 例)、NAFLD 重度组(22 例)。采用化学免疫发光法检测肝纤维化指标[Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)], 采用反转录-聚合酶链式扩增(RT-PCR)技术检测 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达, 采用 Spearman 相关性分析 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 表达与肝纤维化指标的关系。结果 NAFLD 患者肝纤维化指标 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 水平由低到高依次为 NAFLD 轻度组、中度组、重度组, 且均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。NAFLD 轻度组患者的 LncRNA NEAT1 和 LncRNA H19 表达水平均最低, 其次是中度组患者, 表达水平最高的是重度组, 且 3 组表达水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。经 Spearman 相关性分析可知, LncRNA NEAT1、LncRNA H19 与 NAFLD 患者临床生化指标 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 的表达水平均呈正相关($P < 0.05$)。经受试者工作特征(ROC)曲线分析可知, LncRNA NEAT1、LncRNA H19 对 NAFLD 诊断均有价值, 其联合诊断的整体效能最佳。结论 NAFLD 患者病情恶化, 血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 水平及肝纤维化指标 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 的表达水平均随之升高。血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达水平与肝纤维化指标 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 水平呈正相关。患者血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达水平可用于诊断患者病情, 二者联合诊断价值更高。

关键词:非酒精性脂肪性肝病; 肝纤维化; 肝硬化; 长链非编码 RNA

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.01.011

中图法分类号:R575

文章编号:1673-4130(2023)01-0059-05

文献标志码:A

Clinical value of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA H19 in NAFLD and liver fibrosis*

DUAN Yuhan, WU Gang[△]

Clinical Laboratory Center, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei 445000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of long non-coding RNA nuclear enriched abundant transcript 1 (LncRNA NEAT1) and long non-coding RNA H19 (LncRNA H19) with the risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and liver fibrosis. **Methods** A total of 85 patients diagnosed with NAFLD in the hospital from August 2018 to August 2021 were selected as research objects, and were divided into mild group (31 cases), moderate group (32 cases) and severe group (22 cases) according to the severity degree of liver fibrosis. Chemiluminescence immunoassay was used to test liver fibrosis indicators including type Ⅲ procollagen (PCⅢ), collagen type Ⅳ (CⅣ), laminin (LN), and hyaluronic acid (HA). Expression levels of LncRNA NEAT1 and LncRNA H19 in serum were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). Spearman correlation analysis was used to discuss the correlation of serum LncRNA NEAT1 and LncRNA H19 expression with the liver fibrosis indicators. **Results** Compared with control group, levels of PCⅢ, CⅣ, LN and HA in serum elevated in NAFLD patients, and the expression levels of four parameters from low to high were mild group, moderate group and severe group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of LncRNA NEAT1 and LncRNA H19 in the mild group was the lowest, followed by the moderate group, and the highest expression level was in the severe group, and those in the three groups were significantly higher than that in the control group, and the differences were statistically sig-

* 基金项目:湖北省恩施土家族苗族自治州科技计划(E20200013)。

作者简介:段雨函,女,副主任技师,主要从事理化检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1044156103@qq.com。

nificant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that LncRNA NEAT1 and LncRNA H19 expression levels were positively correlated with the levels of PCⅢ, CⅣ, LN and HA in NAFLD patients ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis implied that both LncRNA NEAT1 and LncRNA H19 were of certain value in the diagnosis of NAFLD, and the combined detection of two indicators achieved better diagnostic efficacy. **Conclusion** The expression of LncRNA NEAT1 and LncRNA H19 in serum and the expression of liver fibrosis indexes PCⅢ, CⅣ, LN and HA show an increasing trend with the deterioration of NAFLD. Moreover, serum LncRNA NEAT1 and LncRNA H19 expression have a positive correlation with PCⅢ, CⅣ, LN and HA, suggesting that the clinical detection of LncRNA NEAT1 and LncRNA H19 is of great value in the diagnosis of NAFLD, and the combined detection of the two achieves better diagnostic efficacy.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; liver fibrosis; liver cirrhosis; long non-coding RNA

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)为肝脏脂质代谢异常的疾病,是最常见的导致慢性肝脏疾病的诱因之一^[1]。NAFLD 是主要特征为肝细胞内存在过多脂肪沉积的临床病理综合征,是一种获得性代谢应激性肝损伤,与胰岛素抵抗存在相关性^[2]。肝细胞调查数据表明 NAFLD 是最常见的全球性慢性肝病,目前全球约有 30% 的人群均为 NAFLD 患者,且患病人数呈持续增加的趋势^[3]。NAFLD 主要存在两种类型:80% 为单纯性脂肪肝,是一种良性的临床过程^[4]。10%~20% 为非酒精性脂肪性肝炎,是一种潜在的严重疾病,除了存在脂肪变性的情况,还有肝细胞炎症以及肝纤维化^[5]。肝纤维化是 NAFLD 向肝硬化和肝细胞癌发展的关键步骤,是肝脏内结缔组织出现异常增生的病理过程^[6]。有研究表明,长链非编码 RNA (LncRNA) 在肝脏疾病的病理过程中发挥重要的调控作用,若表达失常可导致肝脏内脂质代谢异常^[7]。随着现代医学技术的高速发展, LncRNA 在肝脏方面的临床研究逐渐深入。其中 LncRNA NEAT1 和 LncRNA H19 是 LncRNA 中的两个家族成员,现为了探究 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 与 NAFLD 及肝纤维化发病风险的相关性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于本院 2018 年 8 月至 2021 年 8 月确诊为 NAFLD 的 85 例患者作为研究对象,根据患者肝纤维化程度分为 NAFLD 轻度组(31 例)、NAFLD 中度组(32 例)、NAFLD 重度组(22 例)。根据 NAFLD 严重程度分类标准分为轻度(肝脏密度轻微降低,脾、肝 Ct 值比值为 0.7~1.0);中度(肝血管不清,脾、肝 Ct 值比值为 $>0.5 \sim <0.7$);重度(肝脏密度显著降低,脾、肝 Ct 值比值为 ≤ 0.5)。纳入标准:(1)符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[8]中的诊断标准;(2)重要器官功能正常。排除标准:(1)酒精性、病毒性肝病;(2)药物性肝炎;(3)合并感染、免疫系统疾病或其他系统的恶性肿瘤。NAFLD 轻度组(31 例)中男 15 例,女 16 例,平均年龄(46.23 ± 12.62)岁;NAFLD 中度组(32 例)中男 18 例,女 14 例,平均年龄(44.95 ± 13.28)岁;NAFLD 重度组(22

例)中男 12 例,女 10 例,平均年龄(45.46 ± 11.39)岁。另选择本院同期进行健康体检的 68 例体检健康者作为对照组,其中男 38 例,女 30 例,平均年龄(47.28 ± 12.58)岁。4 组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会同意。

1.2 方法 (1)采集 NAFLD 轻度组、中度组、重度组及对照组清晨空腹时的肘静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 的速度离心 15 min,取上清液 1 000 μ L,采用化学免疫发光法进行肝纤维化指标[Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(CⅣ)、层黏连蛋白(LN)、透明质酸(HA)]检测,所用试剂盒(北京晶美生物工程有限公司)严格按照说明书进行使用。(2)采用新型总 RNA 抽提试剂 TRIzol (Invitrogen, Grand Island, NY, USA)对 4 组患者血清标本中的总 RNA 进行提取。使用 AMV 试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)对提取得到的总 RNA 进行反转录,得到 cDNA,再以 cDNA 为模板,使用 7500 型实时荧光定量 PCR 仪(Applied Biosystems 公司,美国)进行反转录-聚合酶链式扩增(RT-PCR)。引物序列如下:LncRNA NEAT1 上游引物正向:5'-GUC UGU GUG GAA GGA GGA ATT-3',下游引物反向:5'-UUC CUC CUU CCA CAC AGA CTT-3'。LncRNA H19 上游引物正向:5'-CCT CTA GCT TGG AAA TGA A-3',下游引物反向:5'-GAC GTG AGA AGC AGG ACA T-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法进行数据分析,得到患者血清中的 LncRNA NEAT1 和 LncRNA H19 的表达水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,采用独立样本 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行组间比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,采用 Spearman 相关性分析 LncRNA NEAT1 与 NAFLD 患者肝纤维化指标水平相关性。

2 结果

2.1 4 组研究对象肝纤维化指标比较 对 4 组研究对象的肝纤维化指标进行比较,得到 NAFLD 患者血清中 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 水平由小到大依次为

NAFLD 轻度组、中度组、重度组,且均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 4 组研究对象肝纤维化指标比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	PCⅢ	CⅣ	LN	HA
NAFLD 轻度组	31	109.31±24.34 ^a	60.35±14.29 ^a	99.64±28.54 ^a	81.07±13.55 ^a
NAFLD 中度组	32	123.36±28.73 ^{ab}	75.88±15.03 ^{ab}	115.83±29.75 ^{ab}	95.22±15.72 ^{ab}
NAFLD 重度组	22	139.22±25.28 ^{abc}	90.84±17.43 ^{abc}	138.79±31.26 ^{abc}	125.33±21.45 ^{abc}
对照组	68	93.55±20.05	51.26±12.61	78.96±22.45	72.88±11.35
<i>F</i>		25.44	52.29	33.30	77.55
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与 NAFLD 轻度组相比,^b $P<0.05$;与 NAFLD 中度组,^c $P<0.05$ 。

2.2 4 组研究对象血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达水平比较 对 4 组研究对象血清中的 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 表达水平进行比较,可得 NAFLD 轻度组患者的 LncRNA NEAT1 表达水平最低,其次是中度组患者,表达水平最高的是重度组,且 3 组表达水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。NAFLD 轻度组患者的 LncRNA H19 表达水平最低,其次是中度组患者,表达水平最高的是重度组,且 3 组表达水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

2.3 血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 表达

水平与肝纤维化指标相关性 经 Spearman 相关性分析可知,LncRNA NEAT1 与 NAFLD 患者肝纤维化指标 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 水平均呈正相关($P<0.05$);LncRNA H19 与 NAFLD 患者肝纤维化指标 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 水平均呈正相关($P<0.05$)。见表 2。

2.4 ROC 曲线分析 经 ROC 曲线分析可得,LncRNA NEAT1、LncRNA H19 诊断 NAFLD 的截断值分别为 3.22、1.71;诊断的曲线下面积(AUC)分别为 0.790、0.734、0.880。见图 2、表 3。

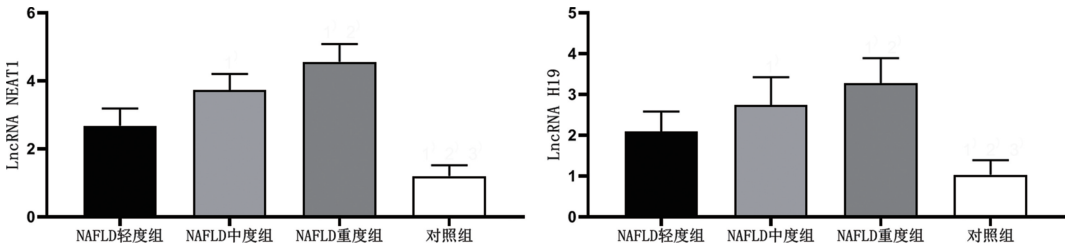


图 1 4 组研究对象血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达比较

表 2 血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 表达与肝纤维化指标相关性

指标	PCⅢ		CⅣ		LN		HA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
LncRNA NEAT1	0.53	<0.01	0.56	<0.01	0.52	<0.01	0.62	<0.01
LncRNA H19	0.49	<0.01	0.55	<0.01	0.59	<0.01	0.57	<0.01

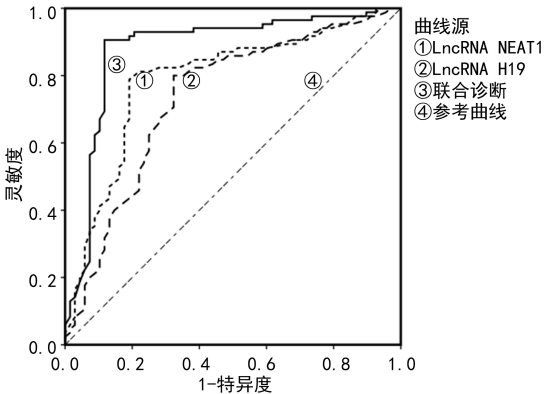


图 2 NAFLD 诊断 ROC 曲线图

表 3 血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 表达水平诊断 NAFLD 的价值

指标	截断值	AUC	<i>P</i>	灵敏度 (%)	特异度 (%)
LncRNA NEAT1	3.22	0.790	<0.001	78.8	80.9
LncRNA H19	1.71	0.734	<0.001	80.0	67.6
联合诊断	—	0.880	<0.001	90.6	88.2

注:—表示无数据。

3 讨论

NAFLD 是一种代谢应激性的肝脏损伤,与胰岛素抵抗以及遗传易感存在密切相关性,其病理变化过程与酒精性肝病相似,但患者无过量饮酒史。研究证

明,NAFLD 患者常有糖尿病、高血压、高血脂等代谢综合征伴随出现,若不注意防护,极易发展为肝硬化甚至肝细胞癌^[10]。有数据表明,近年来我国的 NAFLD 发病率越来越高,且发病人群也越来越年轻^[11]。肝癌早期无特异性临床症状,晚期却无有效治疗手段,因此防治 NAFLD 发展为肝癌也是降低肝癌死亡率的有效方法。NAFLD 目前的发病概率已经明显高于酒精性、病毒性肝病,但其发病机制还有待探究,研究认为其与基因、生活习惯及环境等因素存在相关性^[12]。NAFLD 患者肝内脂肪酸有 60% 均来自于组织中,其余均来自肝内脂肪和日常饮食,在患者病理变化过程中,肝细胞长期浸润于脂质中会出现细胞变性、凋亡,最终转化成肝纤维化,导致肝硬化^[13]。因此,NAFLD 的早期诊断非常重要,临床上有越来越多的研究聚焦于通过血清标志物对 NAFLD 进行诊断和评估^[14]。几乎所有的慢性肝损伤均会转化为肝纤维化,该过程是由肝实质、肝星状及肝窦内皮细胞等一系列涉及细胞因子相互作用所引导^[15]。有研究认为通过对患者的肝纤维化指标检测可诊断 NAFLD 的严重程度,肝纤维化指标包括 PCⅢ、CⅣ、HA 及 LN,均为血管及细胞的重要组成部分,可灵敏地反映患者肝纤维化情况^[16]。

LncRNA 是一组 RNA 分子,并且该 RNA 分子无法编码蛋白。2007 年,有研究报道一条功能性长编码 RNA,可以通过修饰染色质,参与基因的转录,该研究说明 LncRNA 有可能对基因表达发挥调控作用^[17]。已有研究表明,LncRNA 在调控纤维化因子的同时,也受到纤维化因子的调控,LncRNA 的异常表达导致肝纤维化的产生^[18]。LncRNA NEAT1 最早发现于分泌腺肿瘤中,接着又有研究发现肺癌组织中 LncRNA NEAT1 出现过度表达,且与肿瘤的分期、转移、预后差等临床病例特征存在相关性^[19]。当 LncRNA NEAT1 表达水平降低时,肿瘤细胞的增殖和侵移受到明显抑制。研究发现 LncRNA H19 过度表达加重肝纤维化,该通路主要是对胆汁酸代谢进行调控^[20]。胆汁酸代谢出现异常时,高浓度的胆汁酸对上皮细胞产生损害,导致肝细胞于高浓度胆汁酸中暴露,进而巨噬细胞浸润,最终肝细胞死亡。

本文对 4 组研究对象的肝纤维化指标进行比较,可得到血清中的 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 水平最高的均是 NAFLD 重度组,其次是中度组,再是轻度组,最低的是对照组。PCⅢ、CⅣ、LN、HA 均为细胞和血管的生成物,当患者肝纤维化程度越高时,其水平升高促进细胞分化增殖和新生血管的形成。通过对 4 组研究对象血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达水平比较可得,NAFLD 重度组患者血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达水平均为最高,其次是 NAFLD 中度组患者,再是 NAFLD 轻度组患者,表达水平最低的是对照组患者。由此说明,Ln-

cRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达水平越高,NAFLD 患者的病情越严重。LncRNA NEAT1 对肝纤维化因子进行调控,当患者 NAFLD 病情加重时,LncRNA NEAT1 表达水平升高发挥作用。LncRNA H19 在 NAFLD 患者体内通过过表达,对还原性辅酶Ⅱ氧化酶 4 进行调节,从而发挥保护肝功能及肝损伤的作用。经过 Spearman 相关性分析,得到血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达水平与 NAFLD 患者临床肝纤维化指标 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 水平均呈正相关。说明,血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达水平越高,则 NAFLD 患者的肝纤维化程度越严重。当患者出现肝纤维化时,机体通过提高血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达水平,对患者肝细胞的增生与分化发挥调控作用,从而保护肝功能,避免进一步发展为肝硬化、肝细胞癌。经过 ROC 曲线分析可以得到,LncRNA NEAT1 诊断 NAFLD 的截断值为 3.22,AUC 为 0.790;LncRNA H19 诊断的截断值为 1.71,AUC 为 0.734;二者联合诊断的 AUC 为 0.880。比较可以得到将两个指标联合检测,可提高诊断 NAFLD 及肝纤维化的特异度及灵敏度。本研究也存在一些不足,如样本量较小等,需在以后的研究中对其进行扩大,使研究结果更有参考意义。

综上所述,NAFLD 患者病情恶化,血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 水平及肝纤维化指标 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 的表达水平均随之升高。血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达水平与肝纤维化指标 PCⅢ、CⅣ、LN、HA 水平呈正相关。患者血清中 LncRNA NEAT1、LncRNA H19 的表达水平可用于诊断患者病情,二者联合诊断价值更高。

参考文献

- [1] 张贺,杨立英,黄雯莉,等.长链非编码 RNA 与非酒精性脂肪性肝病[J].国际内分泌代谢杂志,2020,40(4):241-243.
- [2] SOOKOIAN S,ROHR C,SALATINO A,et al. Genetic variation in long noncoding RNAs and the risk of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Oncotarget,2017,8(14):22917-22926.
- [3] 郭辉,杨彦平,鱼永宾,等.长链非编码 RNANEAT1 在肝癌组织中的表达及与临床预后的关系[J].河北医药,2019,41(10):1482-1485.
- [4] 王志敏,金欢欢,卞勉励,等.LncRNA 在慢性肝病中的作用与机制研究进展[J].中国药理学通报,2019,35(8):1037-1040.
- [5] YE J,LIN Y,YU Y,et al. LncRNA NEAT1/microRNA-129-5p/SOCS2 axis regulates liver fibrosis in alcoholic steatohepatitis[J].J Transl Med,2020,18(1):445.
- [6] WU H,ZHONG Z,WANG A,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(1):224.

(下转第 68 页)

参考文献

[1] LOK A S F, GUNARATNAM N T. Diagnosis of hepatitis C[J]. *Hepatology*, 1997, 26(1): 48-56.

[2] DOU X G, TALEKAR G, CHANG J, et al. Antigenic heterogeneity of the hepatitis C virus NS5A protein[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40: 61-67.

[3] REZWAN S, ANN H K. Cell-free synthesis of correctly folded proteins with multiple disulphide bonds: production of fungal hydrophobins[J]. *Bio Protoc*, 2021, 11(10): e4019.

[4] HUANG J S, XIE Y M, REN D M. Genetic variation and conserved epitopes of hepatitis C virus[J]. *Prog Biochem Biophys*, 1999, 26(1): 50-51.

[5] EI-GOGO S, STAIB C, LASARTE J, et al. Protective vaccination with hepatitis C virus NS3 but not core antigen in a novel mouse challenge model[J]. *J Gene Med*, 2008, 10(2): 177-186.

[6] 万祥辉, 杨细媚, 邹学森. 我国 HCV 主要基因型优势抗原表位的筛选[J]. *实用检验医师杂志*, 2015, 7(4): 236-240.

[7] 苏秋东, 郭敏卓, 伊瑶, 等. 多表位丙型肝炎病毒抗原的表达和分析[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(6): 47-50.

[8] 石理兰, 窦晓光, 冯国, 等. 丙型肝炎病毒 NS5a 高免疫原区人工合成多肽抗原性的研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2004, 8(4): 344-347.

[9] 王伟, 葛亮, 居朝霞. 抗-HCV-IgG 抗体及血清 HCV-RNA 在丙型肝炎诊断中的应用价值[J]. *临床输血与检验*, 2017, 19(6): 602-605.

[10] ZHANG Y, CHEN L M, HE M. Hepatitis C virus in mainland China with an emphasis on genotype and subtype

distribution[J]. *Virol J*, 2017, 14(1): 41.

[11] NAKAGIRI I, ICHIHARA K. ELISA for anti-HCV antibody employing a shorter synthetic core region peptide[J]. *J Virol Methods*, 1995, 52: 195-207.

[12] DUENAS-CARREA S, ALVAREZ-LAJONCHERE L, ALVAREZ-OBREGON J C, et al. A Truncated variant of the hepatitis C virus core induces a slow but potent immune response in mice following DNA immunization[J]. *Caccine*, 2000, 19(7/8): 992-997.

[13] JOLIVET C, ADIDA A, MICHEL S, et al. Characterization of mimotopes mimicking an immunodominant conformational epitope on the hepatitis C virus NS3 helicase[J]. *J Med Virol*, 2004, 72: 385-395.

[14] DOW B C, MUNRO H, BUCHANAN I, et al. Third-generation recombinant immunoblot assay: comparison of reactivities according to hepatitis C virus genotype[J]. *Transfusion*, 1996, 36(6): 547-551.

[15] SABRINA L S, DESPOINA A I M. Harnessing the potential of bacterial oxidative folding to aid protein production[J]. *Mol Microbiol*, 2021, 116(1): 16-28.

[16] PALENZUELA D O, PEDROSO S, ROCA J, et al. A new NS3 recombinant protein shows improved antigenic properties for HCV diagnosis[J]. *Biotechnol Appl*, 2006, 23: 94-98.

[17] 乔伟振, 孟继鸿, 李丽, 等. 丙型肝炎病毒不同编码区重组抗原在抗体检测中的应用[J]. *临床检验杂志*, 2004, 22(3): 175-177.

(收稿日期: 2022-04-27 修回日期: 2022-08-18)

(上接第 62 页)

[7] 姜明, 金晶, 沈红波, 等. 慢病毒介导长链非编码 RNA H19 过表达对非酒精性脂肪性肝病大鼠的影响[J]. *国际消化病杂志*, 2020, 40(2): 113-118.

[8] 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[C]// 肝硬化及其并发症的中西医结合诊治进展交流会. 2012, 31(9): 32-35.

[9] 张丽云, 邓家琦, 张双, 等. 长链非编码 RNA EXOC7 在非酒精性脂肪性肝病中的表达及临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(2): 391-394.

[10] YUAN X, WANG J, TANG X, 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(1): 24.

[11] YS A, SA Y U, CL B, et al. LncRNA NEAT1-MicroRNA-140 axis exacerbates nonalcoholic fatty liver through interrupting AMPK/SREBP-1 signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(3): 584-590.

[12] 王运东, 孙文锦. 慢性乙型肝炎患者外周血 LncRNA NEAT1, STING 表达与 HBV-DNA 载量的相关性[J]. *中外医学研究*, 2020, 18(33): 181-184.

[13] 樊莉, 魏子湘, 杨希蕊, 等. LncRNA 与肝疾病的研究现状

[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(9): 1794-1797.

[14] 张春艳, 颜羽昕, 梁洁, 等. 长链非编码 RNA 在肝纤维化中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(2): 186-192.

[15] 胡存梁, 陈尼维. 与肝纤维化相关的长链非编码 RNA 的研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(24): 106-108.

[16] 孙宇, 朱琳, 董梁, 等. 长链非编码 RNA 在非酒精性脂肪性肝病中作用机制的研究进展[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(6): 367-370.

[17] 周琳, 蒋理, 范宇鹏, 等. 非酒精性脂肪肝与血清 CK-18、肝纤维化指标的相关性分析[J]. *检验医学*, 2016, 31(2): 99-102.

[18] 左志华, 曾楚怡, 姜瑶, 等. 长链非编码 RNA 在非酒精性脂肪性肝病发生发展中的调控作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(7): 1704-1707.

[19] 黎梨, 邓凤莲, 黄赞松, 等. 长链非编码 RNA-H19 调控人肝癌 HepG2 细胞增殖与凋亡[J]. *右江民族医学院学报*, 2019, 41(1): 15-19.

[20] 刘思奇, 劳亚玲, 杨红菊. 长链非编码 RNA 与非酒精性脂肪性肝病[J]. *中外医疗*, 2019, 38(26): 196-198.

(收稿日期: 2022-04-20 修回日期: 2022-07-15)