

非酒精性脂肪肝病患者血清 LncRNA PVT1 表达水平与胰岛素抵抗及肝纤维化的相关性研究

李 轶^a, 尚 立^b (西安市第九医院 a. 血管介入科; b. 消化内科, 西安 710054)

摘要: 目的 探讨非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 患者血清长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 浆细胞瘤转化迁移基因 1 (plasmacytoma variant translocation gene 1, PVT1) 表达水平与胰岛素抵抗和肝纤维化的相关性。方法 选择 2020 年 8 月 ~ 2022 年 4 月西安市第九医院收治的 143 例 NAFLD 患者为观察对象 (NAFLD 组), 选择同期性别、年龄相匹配的健康志愿者 (肝功能检测、肝脏超声检查结果均正常) 140 例为对照组, 收集入组人员资料及血清指标, 采用 RT-qPCR 检测血清 LncRNA PVT1 表达, Pearson 分析 NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 与胰岛素抵抗、肝纤维化指标的相关性, Logistic 回归分析影响 NAFLD 患者发生肝纤维化的因素。结果 NAFLD 组血清 AST (52.21 ± 11.33 U/L), ALT (42.36 ± 8.42 U/L), FBG [8.23 (5.31~10.90) mmol/L], HOMA-IR [2.31 (1.52~3.95)], TC (5.31 ± 1.05 mmol/L), TG (1.89 ± 0.93 mmol/L), LDL-C (3.51 ± 0.92 mmol/L), PC III (121.55 ± 21.32 μg/L), C IV (78.56 ± 15.42 μg/L), LN (110.36 ± 25.41 μg/L) 和 HA 水平 (93.15 ± 16.85 μg/L) 均高于对照组 [24.35 ± 8.53 U/L, 28.62 ± 6.35 U/L, 5.34 (9.65~6.71) mmol/L, 1.68 (1.26~2.61), 4.26 ± 0.53 mmol/L, 1.23 ± 0.35 mmol/L, 2.82 ± 0.75 mmol/L, 95.34 ± 12.63 μg/L, 54.34 ± 8.37 μg/L, 84.21 ± 16.55 μg/L 和 82.43 ± 14.26 μg/L], 而 HDL-C (1.12 ± 0.36 mmol/L) 水平低于对照组 (1.43 ± 0.39 mmol/L), 差异均有统计学意义 ($t/\chi^2=5.771 \sim 23.332$, 均 $P < 0.001$); NAFLD 组患者血清 LncRNA PVT1 表达水平为 1.79 ± 0.52, 高于对照组的 1.05 ± 0.18, 差异有统计学意义 ($t=15.929$, $P < 0.001$), HOMA-IR > 2.69 的 NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 表达水平为 2.18 ± 0.45, 显著高于 HOMA-IR ≤ 2.69 患者血清 LncRNA PVT1 表达水平 (1.46 ± 0.48), 差异有统计学意义 ($t=9.188$, $P < 0.001$); S0 ~ S4 期 NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 表达水平分别为 1.41 ± 0.35, 1.72 ± 0.40, 2.01 ± 0.33, 2.31 ± 0.32 和 2.62 ± 0.24, 且随着肝纤维化分期增加, 血清 LncRNA PVT1 表达水平不断升高, 差异有统计学意义 ($F=57.799$, $P < 0.05$); 相关性分析显示, NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 与 FBG, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, PC III, C IV, LN 和 HA 呈正相关性 ($r=0.498, 0.488, 0.550, 0.422, 0.435, 0.451, 0.404, 0.525, 0.421$, 均 $P < 0.001$), 与 HDL-C 呈负相关 ($r=-0.534$, $P < 0.001$); Logistic 回归分析显示, HOMA-IR 和 LncRNA PVT1 是 NAFLD 患者发生肝纤维化的独立危险因素 ($P < 0.05$)。结论 NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 表达水平升高, 与胰岛素抵抗、肝纤维化相关, 可能成为评估 NAFLD 患者病情的指标。

关键词: 非酒精性脂肪肝病; 长链非编码 RNA; 浆细胞瘤转化迁移基因 1; 胰岛素抵抗; 肝纤维化

中图分类号: R575; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 05-080-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.015

Correlation of Serum LncRNA PVT1 Expression Level with Insulin Resistance and Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

LI YI^a, SHANG LI^b (a. Department of Vascular Intervention; b. Department of Gastroenterology, the Ninth Hospital of Xi'an City, Xi'an 710054, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation of serum long non-coding RNA (LncRNA) plasmacytoma variant translocation gene 1 (PVT1) expression level with insulin resistance and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** From August 2020 to April 2022, 143 NAFLD patients admitted to the Ninth Hospital of Xi'an were taken as observation objects (NAFLD group), and 140 healthy volunteers (liver function test and liver ultrasonography results were normal) matched by gender and age were regarded as the control group. The data and serum indexes of the enrolled personnel were collected, and the expression of serum LncRNA PVT1 was detected by RT-qPCR. Pearson method was performed to analyze the correlation of serum LncRNA PVT1 with insulin resistance and liver fibrosis indicators in NAFLD patients, and Logistic regression was performed to analyze the factors affecting liver fibrosis in NAFLD patients. **Results** Serum AST

基金项目: 西安市第九医院科研项目 (编号: 2020-7); 经皮瘤内注射平阳霉素碘油化疗乳剂治疗骶骨脊索瘤。

作者简介: 李轶 (1990-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 医学影像和介入治疗, E-mail: liyi888ly@126.com。

通讯作者: 尚立 (1980-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 消化道早癌, E-mail: bwwyukvhcui35@163.com。

(52.21 ± 11.33 U/L), ALT (42.36 ± 8.42 U/L), FBG [8.23 ($5.31 \sim 10.90$) mmol/L], HOMA-IR [2.31 ($1.52 \sim 3.95$)], TC (5.31 ± 1.05 mmol/L), TG (1.89 ± 0.93 mmol/L), LDL-C (3.51 ± 0.92 mmol/L), PC III (121.55 ± 21.32 μ g/L), C IV (78.56 ± 15.42 μ g/L), LN (110.36 ± 25.41 μ g/L) and HA (93.15 ± 16.85 μ g/L) in the NAFLD group were higher than that of the control group [24.35 ± 8.53 U/L, 28.62 ± 6.35 U/L, 5.34 ($9.65 \sim 6.71$) mmol/L, 1.68 ($1.26 \sim 2.61$), 4.26 ± 0.53 mmol/L, 1.23 ± 0.35 mmol/L, 2.82 ± 0.75 mmol/L, 95.34 ± 12.63 μ g/L, 54.34 ± 8.37 μ g/L, 84.21 ± 16.55 μ g/L, 82.43 ± 14.26 μ g/L], and the level of HDL-C (1.12 ± 0.36 mmol/L vs 1.43 ± 0.39 mmol/L) were lower than that of the control group (1.43 ± 0.39 mmol/L), and the differences were statistically significant ($t/\chi^2=5.771 \sim 23.332$, all $P<0.001$). The expression level of LncRNA PVT1 in NAFLD group was 1.79 ± 0.52 , higher than that in control group (1.05 ± 0.18), and the difference was statistically significant ($t=15.929$, $P<0.001$). Serum LncRNA PVT1 expression level of NAFLD patients with HOMA-IR >2.69 was 2.18 ± 0.45 , significantly higher than that of patients with HOMA-IR ≤ 2.69 (1.46 ± 0.48), and the difference was statistically significant ($t=9.188$, $P<0.001$). The expression levels of LncRNA PVT1 in patients with NAFLD in S0~S4 stage were 1.41 ± 0.35 , 1.72 ± 0.40 , 2.01 ± 0.33 , 2.31 ± 0.32 and 2.62 ± 0.24 , respectively, with the increase of liver fibrosis stage, serum LncRNA PVT1 expression level was continuously increased, and the difference was statistically significant ($F=57.799$, $P<0.05$). Correlation analysis showed that serum LncRNA PVT1 in NAFLD patients was positively correlated with FBG, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, PC III, CIV, LN and HA ($r=0.498$, 0.488 , 0.550 , 0.422 , 0.435 , 0.451 , 0.404 , 0.525 , 0.421 , all $P<0.001$), and negatively correlated with HDL-C ($r=-0.534$, $P<0.001$). Logistic regression analysis showed that HOMA-IR and LncRNA PVT1 were independent risk factors for liver fibrosis in NAFLD patients ($P<0.05$). **Conclusion** The expression level of serum LncRNA PVT1 in NAFLD patients was increased, which was related to insulin resistance and liver fibrosis, and may be an indicator for evaluating the condition of NAFLD patients.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; long non-coding RNA; plasmacytoma variant translocation 1; insulin resistance; liver fibrosis

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种慢性肝病, 全球患病率为 20% ~ 30%, 17% ~ 22% 患者无明显临床症状, NAFLD 是纤维化、肝硬化甚至肝癌的必经阶段, 因此早期评估患者病情对于治疗具有重要意义^[1-2]。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 可参与肝脏细胞多种生物学过程, 如参与调节脂质代谢、糖代谢、炎性变化等, 与肝炎、肝纤维化等疾病密切相关^[3]。LncRNA 浆细胞瘤转化迁移基因 1 (plasmacytoma variant translocation gene 1, PVT1) 为 LncRNA 的一种, 与肿瘤、心肌损伤、支气管哮喘等多种疾病有关^[4]。研究显示, 在肥胖病中, LncRNA PVT1 可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的表达, 参与脂肪细胞分化, 加速脂质积累, 而肥胖是 NAFLD 的危险因素^[5]。另有研究显示, LncRNA PVT1 通过竞争性结合 miR-152 表达, 促进肝星状细胞激活, 从而促进肝纤维化中的上皮间质转化过程, 表明 LncRNA PVT1 与肝纤维化有关^[6]。本研究探索 NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 与胰岛素抵抗、肝纤维化的相关性, 为 NAFLD 的病情评估及临床诊治提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 8 月 ~ 2022 年 4 月西安市第九医院收治的 143 例 NAFLD 患者为观察对象 (NAFLD 组), 其中男性 83 例, 女性 60 例, 年龄 25 ~ 74 (44.78 ± 12.23) 岁; 其中高血压 39 例,

糖尿病 54 例。纳入标准: ①符合 NAFLD 诊断标准^[7]; ②经肝组织病理诊断是否发生肝纤维化; ③患者基本资料完整。排除标准: ①酒精性肝病; ②晚期肝硬化、病毒性肝炎、药物性肝炎或自身免疫性肝病等; ③肝脏手术史、肾功能不全患者; ④感染性疾病、免疫系统疾病或并发恶性肿瘤者。选择同期性别、年龄相匹配的健康志愿者 (肝功能检测、肝脏超声检查结果正常) 140 例为对照组, 其中男性 76 例, 女性 64 例, 年龄 26~75 (45.65 ± 11.36) 岁; 其中高血压 30 例, 糖尿病 35 例。NAFLD 组与对照组年龄、性别、高血压患者比例比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2/t=0.405$, 0.620 , 1.310 , 均 $P>0.05$), NAFLD 组糖尿病患者比例显著高于对照组 ($\chi^2=13.929$, $P<0.001$)。

1.2 仪器与试剂 TRizol 试剂 (北京普利莱基因技术有限公司, 货号: R1030), Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit (索莱宝生物科技有限公司, 货号: K1642), 2 \times SYBR Green PCR Mastermix (索莱宝生物科技有限公司, 货号: SR1110), 荧光定量 PCR 仪 (瑞士罗氏公司, 型号: Light Cycler 480 II), 自动生化分析仪 (美国贝克曼库尔特公司, 型号: BeckmanAU480), 多功能酶标仪 (美国赛默飞公司, 型号: Varioskan LUX), 全自动化学发光仪 (美国贝克曼库尔特公司, 型号: UniCel DxI 800 Access)。

1.3 方法

1.3.1 血清 LncRNA PVT1 水平检测: 采集研究对象入院或入组 24h 内清晨空腹外周静脉血 5 ml, 离心后收集血清, -80°C 保存备用。采用 TRIzol 试剂提取血清总 RNA, 检测 RNA 浓度与纯度, 使用 Maxima First Strand cDNA Synthesis Kit 逆转录合成 cDNA。PCR 引物由广州锐博生物科技有限公司合成, 其中 LncRNA PVT1 上游引物序列: 5'-CCTGGTGAAGCATCTGATGCACG-3', 下游引物序列: 5'-GCCAGGCTTTGTGGCAGACGC-3'; GAPDH 上游引物序列: 5'-AATCCCATCACCATCTTC-3', 下游引物序列: 5'-AGGCTGTTGTCATACTTC-3', 在 RT-PCR 系统使用 $2\times$ SYBR Green PCR Mastermix 进行 PCR 扩增, 按照试剂盒说明书进行操作。以 GAPDH 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 LncRNA PVT1 水平相对表达量。

1.3.2 其他指标收集: 记录一般资料 (年龄、性别、高血压、糖尿病史)。患者入院或入组 24h 内抽取清晨空腹外周静脉血 10 ml, 取其中一部分采用氧化酶法检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG), 其余部分离心后收集血清, -80°C 保存备用, 自动生化分析仪检测血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartateaminotranferase, AST) 及血脂水平 [总胆固醇 (total cholesterol, TC), 三酰甘油 (triglyceride, TG), 高密度脂蛋白-胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C), 低密度脂蛋白-胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)], 化学发光法检测空腹胰

岛素 (fasting insulin, FIns), 并计算稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = $\text{FPG} \times \text{FIns} / 22.5$ 。酶联免疫吸附法检测血清肝纤维化指标, 包括 III 型前胶原 (procollagen III, PC III)、IV 型胶原 (IV collagen, C IV)、透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白 (Laminin, LN) 等。严格按照试剂盒说明书及仪器操作说明进行操作。

1.3.3 肝纤维化分级: 通过病理诊断对患者进行肝纤维化分期评分^[8], 共分为 S0 ~ S4 级, 其中 S0 为无纤维化; S1 表示汇管区纤维性扩大, 但没有纤维间隔形成; S2 表示汇管区纤维性扩大, 有少数纤维间隔形成; S4 则为早期肝硬化; S0 ~ S4 期患者分别为 67, 23, 19, 17 和 17 例。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析, 计量资料符合正态分布和偏态分布分别以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (四分位) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 采用单因素方差分析和独立样本 t 检验或非参数秩和检验, 计数资料采用 ($n, \%$) 表示, 采用卡方检验, Pearson 分析 NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 与各指标相关性, Logistic 回归分析影响 NAFLD 患者发生肝纤维化的影响因素。

2 结果

2.1 两组血清指标比较 见表 1。与对照组比较, NAFLD 组血清 AST, ALT, FBG, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, PC III, C IV, LN 和 HA 水平显著升高, HDL-C 水平显著降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 NAFLD 组与对照组血清指标比较 [$\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	对照组 ($n=140$)	NAFLD 组 ($n=143$)	t/χ^2 值	P 值
AST (U/L)	24.35 ± 8.53	52.21 ± 11.33	23.332	0.000
ALT (U/L)	28.62 ± 6.35	42.36 ± 8.42	15.474	0.000
FBG (mmol/L)	5.34 (9.65~6.71)	8.23 (5.31~10.90)	11.368	0.000
HOMA-IR	1.68 (1.26~2.61)	2.31 (1.52~3.95)	7.812	0.000
TC (mmol/L)	4.26 ± 0.53	5.31 ± 1.05	10.585	0.000
TG (mmol/L)	1.23 ± 0.35	1.89 ± 0.93	7.869	0.000
LDL-C (mmol/L)	2.82 ± 0.75	3.51 ± 0.92	6.907	0.000
HDL-C (mmol/L)	1.43 ± 0.39	1.12 ± 0.36	6.950	0.000
PC III ($\mu\text{g/L}$)	95.34 ± 12.63	121.55 ± 21.32	12.549	0.000
C IV ($\mu\text{g/L}$)	54.34 ± 8.37	78.56 ± 15.42	16.372	0.000
LN ($\mu\text{g/L}$)	84.21 ± 16.55	110.36 ± 25.41	10.235	0.000
HA ($\mu\text{g/L}$)	82.43 ± 14.26	93.15 ± 16.85	5.771	0.000

2.2 不同胰岛素抵抗 NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 表达水平比较 对照组、NAFLD 组患者血清 LncRNA PVT1 表达水平分别为 1.05 ± 0.18 ,

1.79 ± 0.52 , 差异有统计学意义 ($t=15.929$, $P < 0.001$); NAFLD 中 HOMA-IR > 2.69 患者 ($n=78$) 血清 LncRNA PVT1 表达水平为 2.08 ± 0.45 , 显著

高于 $\text{HOMA-IR} \leq 2.69$ 患者 ($n=65$) 血清 LncRNA PVT1 表达水平 1.44 ± 0.48 , 差异有统计学意义 ($t=9.188, P < 0.001$)。

2.3 不同肝纤维化分期 NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 表达水平比较 S0 ~ S4 期 NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 表达水平分别为 1.41 ± 0.35 , 1.72 ± 0.40 , 2.01 ± 0.33 , 2.31 ± 0.32 和 2.62 ± 0.24 , 且随着肝纤维化分期增加, 血清 LncRNA PVT1 表达水平不断升高, 差异有统计学意义 ($F=57.799, P < 0.05$)。

2.4 LncRNA PVT1 与糖脂代谢指标的相关性 相关性分析显示, 血清 LncRNA PVT1 与 FBG, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C 呈正相关 ($r=0.498$,

$0.488, 0.550, 0.422, 0.435$, 均 $P < 0.001$), 与 HDL-C 呈负相关 ($r=-0.534, P < 0.001$)。

2.5 LncRNA PVT1 与肝纤维化指标的相关性 相关性分析显示, LncRNA PVT1 表达与 PC III, C IV, LN, HA 呈正相关 ($r=0.451, 0.404, 0.525, 0.421$, 均 $P < 0.001$)。

2.6 肝纤维化的 Logistic 回归分析 见表 2。以 NAFLD 患者是否发生肝纤维化为因变量 (是=1, 否=0), 将 FBG, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, PC III, C IV, LN 和 HA 为自变量进行 Logistic 单因素与多因素回归分析, 结果显示, HOMA-IR, LncRNA PVT1 是 NAFLD 患者发生肝纤维化的独立危险因素 ($P < 0.05$)。

表 2 肝纤维化的 Logistic 回归分析

项目	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
AST	0.517	0.256 ~ 1.046	0.084	1.408	0.984 ~ 2.015	0.452
ALT	1.466	0.637 ~ 3.375	0.232	1.511	0.755 ~ 3.024	0.608
FBG	1.059	0.257 ~ 4.366	0.484	0.921	0.363 ~ 2.339	0.128
HOMA-IR	2.986	1.550 ~ 5.753	0.002	2.433	1.672 ~ 3.541	0.011
TC	1.107	0.668 ~ 1.837	0.738	1.273	0.903 ~ 1.796	0.356
TG	1.035	0.405 ~ 2.645	0.415	1.419	0.467 ~ 4.315	0.621
LDL-C	1.264	0.781 ~ 2.047	0.351	0.808	0.221 ~ 2.956	0.082
HDL-C	1.535	0.653 ~ 3.612	0.237	1.241	0.761 ~ 2.025	0.642
PC III	1.503	0.581 ~ 3.888	0.105	1.470	0.692 ~ 3.123	0.935
C IV	1.326	0.723 ~ 2.435	0.331	1.209	0.830 ~ 1.761	0.554
LN	1.019	0.512 ~ 2.031	0.225	1.060	0.603 ~ 1.864	0.831
HA	1.493	0.554 ~ 4.026	0.152	1.478	0.435 ~ 5.027	0.237
LncRNA PVT1	2.619	1.776 ~ 3.863	0.008	3.830	2.550 ~ 5.753	0.002

3 讨论

NAFLD 包括多种肝脏病理学变化, 其发病机制尚未完全明确, 研究认为, NAFLD 可能与胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应等因素有关, 肝纤维化的发生是 NAFLD 患者预后的最重要预测因素, 肝穿刺活检具有创伤性, 寻找血清标志物具有重要意义^[9-10]。

LncRNAs 参与许多疾病的病理生理过程, 通过对靶基因的调控, 调控细胞增殖、能量代谢、炎症反应、自噬等过程, 在肝癌、肝硬化、肝纤维化等疾病中发挥重要作用^[11]。据报道显示, 多种 LncRNAs 在 NAFLD 患者肝组织和血清中异常表达, 与脂肪肝病密切相关^[12]。LncRNA PVT1 属于 LncRNA 的一种, 基因位于 8q24, 可调控细胞增殖、心肌细胞损伤、上皮间质转化、细胞自噬等多种生物学功能, 与肝癌、炎症性疾病肾脏纤维化等疾病密切相关^[13]。研究显示, LncRNA PVT1 可调节糖尿病相关疾病, 而糖尿病是 NAFLD 的

常见并发症, LncRNA PVT1 在糖尿病肾病足细胞上调表达, 抑制 LncRNA PVT1 表达可抑制高糖诱导的足细胞损伤和凋亡^[14]。ZHANG 等^[15]研究显示, NAFLD 患者与 NAFLD 小鼠模型血清 LncRNA PVT1 表达水平升高, 且与胰岛素抵抗有关, 是胰岛素抵抗的独立危险因素。

本研究结果显示, NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 表达水平显著高于对照组, 且 $\text{HOMA-IR} > 2.69$ 患者血清 LncRNA PVT1 表达水平高于 $\text{HOMA-IR} \leq 2.69$ 患者, 与 ZHANG 等^[15]研究结果类似, 提示 LncRNA PVT1 与 NAFLD 的发生和胰岛素抵抗有关。NAFLD 的病理变化与肝细胞发生脂肪变性、脂质代谢紊乱有关, NAFLD 患者存在血清糖脂代谢指标异常与胰岛素抵抗。本研究显示 NAFLD 患者 FBG, HOMA-IR, TC, TG 和 LDL-C 水平显著升高, HDL-C 水平显著降低, 提示 NAFLD 患者可能存在代谢紊乱, 进一步相关性分析显示, 血清 LncRNA PVT1 与 FBG, HOMA-

IR, TC, TG 和 LDL-C 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关, 提示 LncRNA PVT1 可能通过参与调节糖脂代谢参与 NAFLD 的发展。研究显示, 在链脲佐菌素损伤的大鼠胰岛素瘤细胞中敲低 LncRNA PVT1 表达可改善 STZ 诱导的氧化应激和细胞凋亡, 并提高胰腺 β 细胞的胰岛素分泌能力^[16]。另有研究显示, LncRNA PVT1 通过与 miR-30a 的竞争性结合增强胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF1R) 表达, 促进甲状腺乳头状癌的发展^[17]。以上研究表明, LncRNA PVT1 可能通过调节靶基因表达, 调节胰岛素的分泌, 导致胰岛素抵抗增加, 当发生 IR 时, 脂肪代谢减弱, 导致游离脂肪酸增多, 造成肝细胞内脂质沉积, 导致脂肪肝的形成。

LncRNA PVT1 还可调节纤维化过程, 研究显示, LncRNA PVT1 还可通过调节 TGF- β 1 表达, 细胞外基质积累, 促进糖尿病肾病纤维化的进展^[18]。肝纤维化过程表现为细胞外基质在肝内过量沉积, ECM 相关分子 PC III, C IV, LN 和 HA 在 NAFLD 患者血清中水平升高, 可用于评估肝纤维化程度^[19]。YU 等^[20] 研究显示, LncRNA PVT1 在四氯化碳 (CCl₄) 诱导的小鼠肝纤维化中表达水平升高, 缺氧可增加 LncRNA PVT1 表达, LncRNA PVT1 通过调控 miR-152 表达调节缺氧诱导的肝星状细胞自噬与活化。本研究结果显示, NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 表达水平升高, 且随着肝纤维化分期增加, 血清 LncRNA PVT1 表达水平不断升高, 相关性分析显示, LncRNA PVT1 表达与 PC III, C IV, LN, HA 呈正相关, 提示 LncRNA PVT1 与肝纤维化程度有关, 与以往报道类似, 其可能的原因是 LncRNA PVT1 可能通过靶向调控基因表达调节肝星状细胞自噬与活化参与肝纤维化进程。Logistic 回归分析结果显示, LncRNA PVT1 是 NAFLD 患者发生肝纤维化的独立危险因素, 提示 LncRNA PVT1 水平升高, NAFLD 患者发生肝纤维化的风险较高, 可能成为评估肝纤维化的标志物, 检测 LncRNA PVT1 水平变化, 有助于判断患者病情。

综上所述, NAFLD 患者血清 LncRNA PVT1 表达水平升高, 与胰岛素抵抗、肝纤维化相关, 可能成为评估 NAFLD 患者病情的指标。本研究仅探索 LncRNA PVT1 与 NAFLD 患者胰岛素抵抗与肝纤维化相关性, 其潜在的临床价值及参与肝纤维化的具体机制仍需做进一步研究。

参考文献:

[1] MAKRI E, GOULAS A, POLYZOS S A. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. Archives of Medical

Research, 2021, 52(1): 25-37.

- [2] YOUNOSSE Z M, LOOMBA R, ANSTEE Q M, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis[J]. Hepatology, 2018, 68(1): 349-360.
- [3] LI Yazhou, LIU Peixiao, WEI Feipeng. Long non-coding RNA MBI-52 inhibits the development of liver fibrosis by regulating the microRNA-466g/SMAD4 signaling pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2022, 25(1): 33.
- [4] 崔士猛, 杜渐, 罗海峰, 等. 长链非编码 RNA PVT1 通过 miR-17-5p 调控肝癌细胞增殖与迁移的机制研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(6): 932-936.
- CUI Shimeng, DU Jian, LUO Haifeng, et al. Long non-coding RNA PVT1 regulates cell proliferation and metastasis through miR-17-5p in hepatocellular carcinoma[J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2020, 55(6): 932-936.
- [5] ZHANG Lin, ZHANG Dan, QIN Zhenying, et al. The role and possible mechanism of long noncoding RNA PVT1 in modulating 3T3-L1 preadipocyte proliferation and differentiation[J]. IUBMB Life, 2020, 72(7): 1460-1467.
- [6] ZHENG Jianjian, YU Fujun, DONG Peihong, et al. Long non-coding RNA PVT1 activates hepatic stellate cells through competitively binding microRNA-152[J]. Oncotarget, 2016, 7(39): 62886-62897.
- [7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018 [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2018, 46(10): 760-789.
- [8] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年更新版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.
- Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. The guideline of prevention and treatment for chronic hepatitis B: a 2015 update [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2015, 31(12): 1941-1960.
- [9] 朱琳, 林延润, 杨发达, 等. PCOS 患者胰岛素释放试验峰值后移与胰岛素分泌总量及敏感性的特征分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 154-158.
- ZHU Lin, LIN Yanrun, YANG Fada, et al. Analysis of the relationship between the peak shift of insulin release test and total insulin secretion and sensitivity in patients with PCOS[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 154-158.
- [10] 刘小纪, 何淳, 解宏杰. 血清 YKL-40 对非酒精性脂肪肝病肝纤维化的预测作用 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(1): 128-131, 167.

- LIU Xiaoji, HE Chun, XIE Hongjie. The predictive effect of serum YKL-40 on liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2020, 27(1): 128-131, 167.
- [11] QIN Rong, HUANG Weikang, HUANG Yun, et al. LncRNA MEG3 modulates hepatic stellate cell activation by sponging miR-145 to regulate PPAR γ [J]. Molecular Medicine Reports, 2022, 25(1): 3.
- [12] 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.
- ZHANG Liyun, DENG Jiaqi, ZHANG Shuang, et al. Expression and significance of the long non-coding RNA EXOC7 in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2020, 36(2): 391- 394.
- [13] HE Guannan, BAO Naren, WANG Shuang, et al. Ketamine induces ferroptosis of liver cancer cells by targeting LncRNA PVT1/miR-214-3p/GPX4[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2021, 15: 3965-3978.
- [14] 叶凤, 肖锋, 宋彩霞. 长链非编码 RNA PVT1 通过调控 miR-455 的表达影响糖尿病肾病足细胞损伤和凋亡 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(7): 608-610.
- YE Feng, XIAO Feng, SONG Caixia. Long chain non coding RNA PVT1 affects podocyte injury and apoptosis in diabetes nephropathy by regulating the expression of miR-455[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2020, 21(7): 608-610.
- [15] ZHANG Han, NIU Qinghui, LIANG Kun, et al. Effect of LncPVT1/miR-20a-5p on lipid metabolism and insulin resistance in NAFLD[J]. Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity, 2021, 14(1): 4599-4608.
- [16] CHENG Yinqin, HU Qiaosheng, ZHOU Jie. Silencing of LncRNA PVT1 ameliorates streptozotocin-induced pancreatic β cell injury and enhances insulin secretory capacity by regulating miR-181a-5p[J]. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 2021, 99(3): 303-312.
- [17] FENG Kun, LIU Yu, XU Lijuan, et al. Long noncoding RNA PVT1 enhances the viability and invasion of papillary thyroid carcinoma cells by functioning as ceRNA of microRNA-30a through mediating expression of insulin like growth factor 1 receptor [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104: 686-698.
- [18] ZHANG Rui, LI Jinbo, HUANG Tao, et al. Danggui buxue tang suppresses high glucose-induced proliferation and extracellular matrix accumulation of mesangial cells via inhibiting LncRNA PVT1[J]. American Journal of Translational Research, 2017, 9(8): 3732-3740.
- [19] 王艳, 邓卫平, 李瑞明. 血清外泌体 LncRNA NEAT1 在非酒精性脂肪性肝病肝纤维化中的诊断价值 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(10): 933-938.
- WANG Yan, DENG Weiping, LI Ruiming. Diagnostic value of serum exosomal LncRNA NEAT 1 for liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2021, 31(10): 933-938.
- [20] YU Fujun, DONG Buyuan, DONG Peihong, et al. Hypoxia induces the activation of hepatic stellate cells through the PVT1-miR-152-ATG14 signaling pathway[J]. Molecular and Cellular Biochemistry, 2020, 465(1): 115-123.
- 收稿日期: 2023-01-13
修回日期: 2023-04-20

(上接第 57 页)

- [14] SUH Y, AFAQ F, JOHNSON J J, et al. A plant flavonoid fisetin induces apoptosis in colon cancer cells by inhibition of COX2 and Wnt/EGFR/NF-kappaB-signaling pathways[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(2): 300-307.
- [15] SMITH R C, BULANADI J C, GILL A J, et al. Pancreatic adenocarcinoma preferentially takes up and is suppressed by synthetic nanoparticles carrying apolipoprotein A-II and a lipid gemcitabine prodrug in mice [J]. Cancer Letters, 2020, 495: 112-122.
- [16] ZHANG Hangyu, WANG Yongfang, LIU Changgang, et al. The apolipoprotein C1 is involved in breast cancer progression via EMT and MAPK/JNK pathway [J]. Pathology Research and Practice, 2022, 229: 153746.
- [17] 张之梁, 任华, 马燕, 等. 老年颈动脉硬化患者血清 Vaspin, Apelin, Omentin-1 水平与糖脂代谢及骨密度的关系 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19(11): 1097-1101.
- ZHANG Zhiliang, REN Hua, MA Yan, et al. The relationship between serum Vaspin, Apelin, Omentin-1 levels and glucose and lipid metabolism and bone mineral density in elderly patients with carotid atherosclerosis [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2020, 19(11): 1097-1101.
- [18] 张建平, 林文静, 石银华, 等. H 型高血压合并急性缺血性脑卒中患者血清 Apelin-13, Irisin 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2021, 61(7): 1-5.
- ZHANG Jianping, LIN Wenjing, SHI Yinhua, et al. Changes of serum Apelin-13 and Irisin levels in patients with H-type hypertension combined with acute ischemic stroke and their clinical significance [J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(7): 1-5.
- [19] 白翠林, 贾李侠, 李宁, 等. 老年肺炎患者血清 Apelin-13 水平与疾病严重程度和预后的相关性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23): 4554-4558.
- BAI Cuilin, JIA Lixia, LI Ning, et al. Study on the correlation between serum Apelin-13 level and disease severity and prognosis in elderly patients with pneumonia[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2021, 21(23): 4554-4558.
- 收稿日期: 2022-11-18
修回日期: 2023-06-29