

• 论 著 •

LncRNA-NEAT1 通过调控 miR-129-5p/HMGB1 轴诱导的肝细胞焦亡在急性肝损伤中的机制研究*

吴杨荷, 蔡福景, 徐 霜, 周 克

(温州医科大学附属第三医院/瑞安市人民医院感染科, 浙江 瑞安 325200)

[摘要] **目的** 探讨长链非编码 RNA 核富集转录本 1(LncRNA-NEAT1)通过调控 miR-129-5p/高迁移率族蛋白 1(HMGB1)轴诱导的肝细胞焦亡在急性肝损伤中的作用机制。**方法** 运用人肝细胞株 L02, 通过四氯化碳建立肝细胞损伤模型, 检测谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)水平评估肝细胞损伤程度, 采用 CCK-8 方法检测细胞增殖活性, 检测白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 评估细胞焦亡程度, 采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)检测 LncRNA-NEAT1 和 miR-129-5p mRNA 的表达水平; 干扰 NEAT1 表达, 用四氯化碳处理细胞, 检测对照组和处理组细胞中 ALT、AST、IL-1 β 、IL-18 水平, 采用 RT-PCR 检测 LncRNA-NEAT1 和 miR-129-5p mRNA 的表达水平; 干扰 NEAT1 表达后, 转染 miR-129-5p mimics, 用四氯化碳处理细胞, 检测对照组和处理组细胞中 ALT、AST、IL-1 β 、IL-18 水平, 采用 RT-PCR 检测 LncRNA-NEAT1 和 miR-129-5p mRNA 的表达水平; 采用双荧光素酶报告基因实验分别验证 NEAT1 与 miR-129-5p、miR-129-5p 与 HMGB1 的关系。**结果** 四氯化碳处理细胞后, 肝细胞中 ALT 和 AST 水平显著增加, IL-1 β 和 IL-18 表达水平升高, 细胞活性下降, NEAT1 表达升高, miR-129-5p 表达抑制, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 干扰 NEAT1 后, 肝细胞中 ALT、AST、IL-1 β 、IL-18 水平下降, miR-129-5p 表达显著增加, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 干扰 NEAT1 再转染 miR-129-5p mimic 后, 抑制了肝细胞中 ALT、AST、IL-1 β 、IL-18 水平, 减弱了 NEAT1 表达, 增加了 miR-129-5p 表达, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); NEAT1 靶向调控 miR-129-5p 表达, miR-129-5p 靶向作用于 HMGB1。**结论** 干扰 NEAT1 可能靶向调控 miR-129-5p/HMGB1 轴抑制在四氯化碳诱导的急性肝损伤中肝细胞的焦亡。

[关键词] 长链非编码 RNA 核富集转录本 1; miR-129-5p; 高迁移率族蛋白 1; 肝细胞; 焦亡; 急性肝损伤

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.18.002

中图法分类号:R575;R3

文章编号:1009-5519(2024)18-3067-05

文献标识码:A

Study on the mechanism of hepatocyte pyroptosis induced by LncRNA-NEAT1 regulation of the miR-129-5p/HMGB1 axis in acute liver injury*

WU Yanghe, CAI Fujing, XU Shuang, ZHOU Ke

(Department of Infectious Diseases, the Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University/Ruian People's Hospital, Ruian, Zhejiang 325200, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the mechanism of long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1 (LncRNA-NEAT1) in inducing hepatocyte pyroptosis in acute liver injury through the regulation of the miR-129-5p/high mobility group box 1 (HMGB1) axis. **Methods** Human hepatocyte line L02 was used to establish a model of hepatocyte injury induced by carbon tetrachloride (CCl₄). Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were measured to assess the degree of hepatocyte injury. Cell proliferation activity was detected using the CCK-8 method, and interleukin (IL)-1 β and IL-18 levels were measured to evaluate the extent of cell pyroptosis. Real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR) was used to detect the expression levels of LncRNA-NEAT1 and miR-129-5p mRNA. After interfering with NEAT1 expression and treating cells with CCl₄, ALT, AST, IL-1 β , and IL-18 levels were measured in the control and treatment groups, and RT-PCR was used to detect the expression levels of LncRNA-NEAT1 and miR-129-5p mRNA. After interfering with NEAT1 expression, miR-129-5p mimics were transfected, and cells were treated with CCl₄. ALT, AST, IL-1 β , and IL-18 levels were measured in the control and treatment groups, and RT-PCR was used to detect the expression levels of LncRNA-NEAT1 and miR-129-5p mRNA.

* 基金项目:浙江省温州市科技局基础性医疗卫生科技项目(Y2020936)。

作者简介:吴杨荷(1985—),硕士研究生,副主任医师,主要从事感染及肝病方向研究。

Dual-luciferase reporter gene assays were performed to verify the relationship between NEAT1 and miR-129-5p, and miR-129-5p and HMGB1, respectively. **Results** After CCl₄ treatment, ALT and AST levels in hepatocytes increased significantly, IL-1 β and IL-18 expression levels increased, cell activity decreased, NEAT1 expression increased, and miR-129-5p expression was inhibited, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After NEAT1 interference, ALT, AST, IL-1 β , and IL-18 levels in hepatocytes decreased, and miR-129-5p expression increased significantly, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After NEAT1 interference and miR-129-5p mimic transfection, ALT, AST, IL-1 β , and IL-18 levels in hepatocytes were inhibited, NEAT1 expression was reduced, and miR-129-5p expression was increased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). NEAT1 targetedly regulated miR-129-5p expression, and miR-129-5p targeted HMGB1. **Conclusion** Interfering with NEAT1 may inhibit hepatocyte pyroptosis in CCl₄-induced acute liver injury by targeting the miR-129-5p/HMGB1 axis.

[Key words] LncRNA-NEAT1; miR-129-5p; High mobility group box 1; Hepatocyte; Pyroptosis; Acute liver injury

急性肝损伤是一种临床上常见的急危重症,指在既往无慢性肝病基础上,出现肝脏细胞急剧损伤、肝生化指标快速变化,病因主要包括病毒感染、酒精、药物、缺血再灌注和妊娠等。急性肝损伤如处理不当,可出现严重的黄疸、凝血功能障碍和肝性脑病,进一步进展为急性肝衰竭,在临床治疗上是一个挑战,会给患者带来心理和身体上的伤害^[1]。急性肝损伤的发生机制复杂,细胞焦亡在其中扮演重要的角色,探究其潜在的作用机制至关重要^[2]。

目前大量研究发现,非编码 RNA,包括微小 RNA(miR)和长链非编码 RNA(LncRNA)参与了机体多种生物学功能,包括免疫调节、癌症发生和细胞应激反应等^[3-4]。尤其是,LncRNA 核富集转录本 1(NEAT1)被发现在肝细胞中高表达,miR-129-5p 也被证实参与多种肝脏相关疾病的发生、发展,进一步发现,NEAT1 可靶向调节 miR-129-5p 加快肝癌的侵袭和转移^[5-6]。相关研究也揭示,miR-129-5p 与高迁移率族蛋白 1(HMGB1)存在密切的调控作用^[7]。本文主要探究 NEAT1 诱导的肝细胞焦亡在急性肝损伤作用中可能的分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料 人肝细胞株 L02 购于中国上海细胞库。FBS 和 DMEM 培养基(美国 Hyclone 公司),四氯化碳(天津市天力化学试剂有限公司),Lipofectamine2000(美国 Invitrogen 公司),谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)试剂盒(南京建成生物工程研究所);白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 试剂盒(美国 Abcam 公司);CCK-8 试剂盒(日本同仁化学研究所);LncRNA-NEAT1 干扰质粒及对照、miR-129-5p mimics 及对照、LncRNA-NEAT1 引物、miR-129-5p 引物(上海吉玛制药技术公司)。实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)仪器(美国 BD 公司);细胞培养箱(德国 Binder 公司);多功能酶标仪(美国伯腾公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 L02 细胞株置于 10% FBS 的

DMEM 中培养,在 37 °C、5%二氧化碳饱和湿度的细胞培养箱中孵育,每天监测细胞状态,及时更换培养液,细胞生长至 80%密度后进行传代。取对数生长期细胞用于实验所用。

1.2.2 CCK-8 方法检测细胞增殖 实验细胞接种到 96 孔板,每孔接种数量为 1×10^4 。接种后,细胞培养 24 h,后弃去上清液,每孔再加入含有 10 μ L CCK-8 溶液的 100 μ L 培养基。2 h 孵育后,采用酶标仪进行吸光度(OD)检测。

1.2.3 细胞因子检测 采用 ELISA 试剂盒(美国 Abcam 公司)检测上清液中炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的表达,操作按照试剂盒说明书进行。

1.2.4 检测 ALT、AST 水平 实验结束后,收集细胞上清液,按照检测试剂盒说明操作步骤,检测 ALT、AST 水平。

1.2.5 RT-PCR 法检测 LncRNA-NEAT1、miR-129-5p mRNA 表达 使用 Trizol 试剂进行细胞中总 RNA 的提取,根据试剂盒说明进行 cDNA 反转录试验,接着参照 RT-PCR 试剂盒说明书进行扩增,反应体系共 50 μ L,包括 Taq/RTase Mix II 2 μ L,2 \times One Step RT-PCR Buffer 25 μ L,上下游引物各 1 μ L,加双蒸水至 50 μ L。分别以 GAPDH、U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算 LncRNA-NEAT1、miR-129-5p mRNA 表达水平。所用引物序列如下:NEAT1 正向引物 5'-TGGCTAGCTCAGGGCTTCAG-3',反向引物 5'-TCTCCTTGCCAAGCTTCCTTC-3';miR-129-5p 正向引物 5'-CUUUUUGCGGUCUGGGCUUGC-3',反向引物 5'-AAGCCCAGACCGCAAAAAGUU-3';GAPDH 正向引物 5'-CCTTCCGTGTCACT-3',反向引物 5'-GCCTGCTTCAACACCTTC-3';U6 正向引物 5'-AACGCTTCACGAATTGCGT-3',反向引物 5'-CTCGCTTCGGCACACA-3'。

1.2.6 细胞转染 将对数生长期的细胞接种在 6 孔板,当细胞融合度到 80%时进行转染实验。细胞转染根据脂质体法(Lipofectamine2000)说明书进行操作,

转染 24 h。

1.2.7 双荧光素酶报告基因实验 将 L02 细胞接种于 24 孔板中,24 h 后将构建的 NEAT1 野生型质粒 (NEAT1-WT) 和突变型质粒 (NEAT-MUT) 同 miR-129-5p mimic 或未转染任何 miR 的空白对照 (miR-NC) 进行共转染 48 h,双荧光素酶活性检测试剂测定荧光素酶活性;将 L02 细胞接种于 24 孔板中,24 h 后将构建的 HMGB1 野生型质粒 (HMGB1-WT) 和突变型质粒 (HMGB1-MUT) 同 miR-129-5p mimic 或 miR-NC 进行共转染 48 h,双荧光素酶活性检测试剂测定荧光素酶活性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 和 GraphPad Prism 8 统计软件进行实验数据分析和处理。所有实验重复 6 次。计量数据符合正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用两独立样本的 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 四氯化碳处理后肝细胞中 IL-1 β 、IL-18 表达 用终浓度为 10 mmol/L 的四氯化碳处理肝细胞 (处理组),24 h 后检测上清液中转氨酶变化,与对照组 (未处理) 相比,处理组上清液中 ALT 和 AST 水平显著增加 ($P < 0.05$),见表 1;接着检测肝细胞活性,发现处理组 OD 值较对照组减少,分别为 (1.25 \pm 0.09) 和 (1.01 \pm 0.05),差异有统计学意义 ($P < 0.05$),提示肝细胞活性显著减低;进一步检测 IL-1 β 、IL-18 表达变化,结果表明,处理组中 IL-1 β 、IL-18 表达较对照组明显增加,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 1 不同组别转氨酶比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)
对照组	40.23 \pm 2.10	45.89 \pm 3.20
处理组	332.45 \pm 1.10 ^a	335.89 \pm 1.90 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 不同组别细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

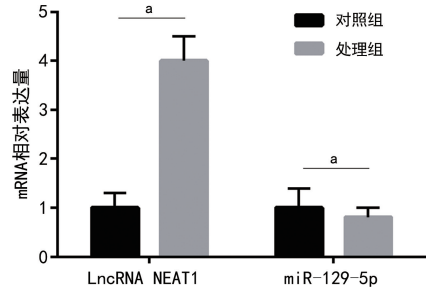
组别	IL-1 β (μ g/L)	IL-18(μ g/L)
对照组	25.34 \pm 0.33	50.21 \pm 1.78
处理组	88.23 \pm 0.34 ^a	89.22 \pm 2.29 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 四氯化碳处理后肝细胞中 LncRNA-NEAT1、miR-129-5p 表达 用终浓度为 10 mmol/L 的四氯化碳处理肝细胞 (处理组),24 h 后用 RT-PCR 检测 LncRNA-NEAT1、miR-129-5p 表达情况,结果表明,与对照组 (未处理) 比较,处理组 LncRNA-NEAT1 表达量增加,相反,miR-129-5p 表达量减少,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.3 干扰 LncRNA-NEAT1 的表达减轻四氯化碳诱导的肝细胞损伤 使用干扰质粒敲低肝细胞中 LncRNA-NEAT1 的表达,再用四氯化碳处理肝细胞 (处理组),检测结果显示,与对照组 (未处理) 比较,处理组肝细胞上清液中 ALT、AST 水平明显降低,IL-1 β 、IL-18 表达也受到抑制,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3;RT-PCR 结果表明,与对照组比较,处理组 LncRNA-NEAT1 下降,miR-129-5p 升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。

cRNA-NEAT1 的表达,再用四氯化碳处理肝细胞 (处理组),检测结果显示,与对照组 (未处理) 比较,处理组肝细胞上清液中 ALT、AST 水平明显降低,IL-1 β 、IL-18 表达也受到抑制,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3;RT-PCR 结果表明,与对照组比较,处理组 LncRNA-NEAT1 下降,miR-129-5p 升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。



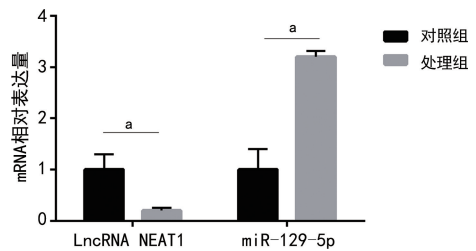
注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

图 1 不同组别 LncRNA-NEAT1、miR-129-5p 表达比较

表 3 不同组别细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	IL-1 β (μ g/L)	IL-18 (μ g/L)
对照组	323.89 \pm 0.78	411.23 \pm 2.30	90.34 \pm 0.22	100.23 \pm 1.67
处理组	101.67 \pm 0.23	129.34 \pm 0.99	40.01 \pm 0.89 ^a	53.56 \pm 2.23 ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。



注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

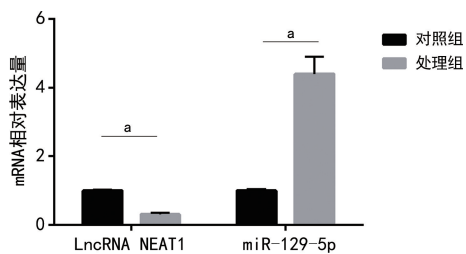
图 2 不同组别 LncRNA-NEAT1、miR-129-5p 表达比较

2.4 miR-129-5p 过表达减轻 LncRNA-NEAT1 干扰后四氯化碳诱导的肝细胞损伤 使用干扰质粒敲低肝细胞中 LncRNA-NEAT1 的表达,同时转染 miR-129-5p mimics,再用四氯化碳处理肝细胞 (处理组),检测结果显示,与对照组 (未处理) 比较,处理组肝细胞上清液中 ALT、AST 水平明显降低,IL-1 β 、IL-18 表达也受到抑制,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4;RT-PCR 结果表明,与对照组比较,处理组 LncRNA-NEAT1 下降,miR-129-5p 升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 3。

表 4 不同组别细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	IL-1 β (μ g/L)	IL-18 (μ g/L)
对照组	345.99 \pm 0.56	425.45 \pm 2.80	94.67 \pm 0.33	112.67 \pm 1.78
处理组	57.34 \pm 0.34	67.34 \pm 0.11	25.67 \pm 0.12 ^a	27.69 \pm 2.01 ^a

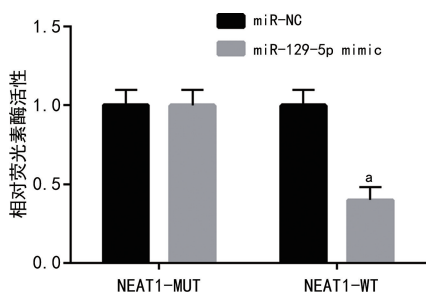
注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。



注:与对照组比较, *P<0.05。

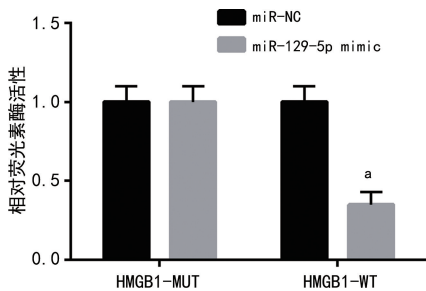
图 3 不同组别 LncRNA-NEAT1、miR-129-5p 表达比较

2.5 双荧光素酶报告基因检测结果 采用双荧光素酶报告基因检测验证 LncRNA-NEAT1 与 miR-129-5p 之间的靶向关系, 结果发现, 与 miR-NC 和 LncRNA-NEAT1-MUT 共转染相比, miR-129-5p mimic 和 LncRNA-NEAT1-MUT 共转染的荧光素酶活性无变化, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但与 miR-NC 和 LncRNA-NEAT1-WT 共转染相比, miR-129-5p mimic 和 LncRNA-NEAT1-WT 共转染的荧光素酶活性显著下降, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 4。采用双荧光素酶报告基因检测验证 HMGB1 与 miR-129-5p 之间的靶向关系, 结果发现, 与 miR-NC 和 HMGB1-MUT 共转染相比, miR-129-5p mimic 和 HMGB1-MUT 共转染的荧光素酶活性无变化, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但与 miR-NC 和 HMGB1-WT 共转染相比, miR-129-5p mimic 和 HMGB1-WT 共转染的荧光素酶活性显著下降, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 5。



注:与 miR-NC 比较, *P<0.05。

图 4 NEAT1 与 miR-129-5p 的双荧光素酶结果



注:与 miR-NC 比较, *P<0.05。

图 5 HMGB1 与 miR-129-5p 的双荧光素酶结果

3 讨论

急性肝损伤表现为既往无肝病基础, 短期内快速出现肝细胞功能的丧失, 如不加控制, 容易进展到急性肝衰竭, 是一种对生命健康存在巨大威胁的疾

病^[1]。根据病因的不同及对治疗的不同反应, 急性肝损伤的预后不同, 一旦进展到肝衰竭, 总体预后较差。针对急性肝损伤的治疗, 除了针对病因治疗外, 主要依赖于支持治疗及对并发症的处理。严重的急性肝衰竭患者则需要肝脏替代治疗或者肝移植, 这对患者和医生来说均是严峻的考验。因此, 加深对急性肝损伤发病机制的了解, 寻找有效经济的手段对急性肝损伤的治疗非常重要^[8]。

LncRNA 是一种非编码 RNA, 其长度大于 200 个核苷酸, 大量证据表明 LncRNA 在不同肝脏疾病中有异常的表达, 在肝病的发生、发展中扮演着重要的作用, 是肝脏疾病治疗的潜在靶点^[4]。NEAT1 位于 11 号染色体 (11q13.1) 上, 是一种功能保守的 LncRNA, 可维持 RNA 的稳定性, 支持 RNA 的亚型转换。在 2014 年, NEAT1 被首次报道发现在肝癌组织中表达丰富, 可能加速肝癌的发生、发展, 包括增加肿瘤结节的数量, 加速肿瘤转移和侵袭的能力等^[9]。而且, 沉默 NEAT1 的表达抑制了肿瘤的侵袭, NEAT1 过表达也是肝癌不良预后的独立因素^[9]。在非酒精性脂肪性肝病大鼠模型中, 有学者也发现了 NEAT1 的过表达, 沉默 NEAT1 可调控 mTOR/S6K1 信号通路, 抑制脂质的生物合成^[10]。更重要的是, 除了脂质代谢, NEAT1 可能参与非酒精性脂肪性肝病中纤维化和炎症反应的过程, 其机制可能是通过调控 miR-506/GL13 轴来实现^[11]。在丁型肝炎病毒复制过程中, 研究人员也发现了 NEAT1 水平的增加, 但是在乙型肝炎 (乙肝) 活动期患者外周血中, NEAT1 的水平是降低的, 推断 NEAT1 在不同肝脏病毒感染上所呈现的作用是不同的, NEAT1 在乙肝病毒感染上的功能及机制需要特别关注^[12-13]。最近, 有研究发现, 脓毒症诱导的肝损伤中, NEAT1 在肝组织中呈现高表达, 敲除 NEAT1 可抑制炎症因子的分泌, 提示 NEAT1 可能成为肝损伤进展的预测因子^[14]。本研究结果发现, 四氯化碳诱导的肝损伤中, NEAT1 表达增加, 干扰 NEAT1 表达后, 发现肝损伤程度减轻, 细胞焦亡程度也下降, 提示干扰 NEAT1 可能减轻肝脏炎症, 改善肝损伤的程度。

LncRNA 的作用还表现在帮助 miRNA 控制多种生物学功能。众所周知, miRNA 也是一类小非编码 RNA, 广泛存在于人类机体中。近年来, miR-129-5p 在肿瘤中的作用备受研究者关注, 其在肝脏疾病中的作用及相关机制也逐渐为人所知^[15]。在乙肝发展过程中, miR-129-5p 表达下降, 增加 miR-129-5p 表达可抑制乙肝病毒的复制和增殖^[16]。用 PCR 方法检测酒精性肝病患者结肠组织中 miR-129-5p 的水平, 发现其表达升高, 在乙醇诱导分化的细胞中, miR-129-5p 还可以降低肠上皮细胞的通透性^[17]。在肝纤维化组织中, miR-129-5p 明显被抑制, 若上调肝星状细胞 miR-129-5p 的表达, I 型胶原蛋白的含量可被激

活^[18]。更为重要的是,miR-129-5p 水平在肝癌组织有明显的失调。体内研究表明,增加 miR-129-5p 的表达,肿瘤细胞体积明显缩小,这和细胞水平的研究一致^[19]。机制上,miR-129-5p 可能通过抑制 MAPK 的激活,降低 CAMK4 的表达,达到阻止肿瘤发生、发展的作用。在肝癌细胞中,沉默 NEAT1 明显升高了 miR-129-5p 的水平,两者存在负相关,NEAT1 直接靶向作用于 miR-129-5p,调控了肝癌发展的关键细胞因子,阻止了肝癌的进展^[19]。本研究结果也显示,在肝细胞损伤模型中,NEAT1 水平是升高的,miR-129-5p 水平被抑制,干扰 NEAT1 可升高 miR-129-5p 表达,转染 miR-129-5p mimic 后肝损伤和细胞焦亡程度有一定的减轻,通过双荧光素酶报告实验,进一步证实了 NEAT1 可靶向调节 miR-129-5p,提示 NEAT1 可能通过 miR-129-5p 调控肝细胞焦亡发挥其在急性肝损伤中的作用。

本研究通过双荧光素酶报告基因实验,进一步表明 HMGB1 可能是 miR-129-5p 的靶点。HMGB1 同样在病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化和肝癌中有着不可忽视的作用^[7]。HMGB1 可由激活的免疫细胞分泌,在细胞焦亡、细胞循环和 DNA 损伤修复中发挥重要作用。HMGB1 通过与邻近细胞受体的结合,激活相应的通路,诱导促炎因子的释放,引起持续的炎症反应,导致肝脏的急性或慢性损伤。抑制 HMGB1 的分泌或者阻止其细胞外功能可能对肝脏的炎症和纤维化的进展有保护性作用,然而,其在肝脏疾病上作用机制仍需要进一步探索。

综上所述,在肝细胞中,NEAT1 表达升高,miR-129-5p 表达降低,干扰 NEAT1 可能靶向调控 miR-129-5p/HMGB1 轴抑制在四氯化碳诱导的急性肝损伤中肝细胞的焦亡。NEAT1/miR-129-5p/HMGB1 轴可能成为治疗急性肝损伤的潜在靶点。

参考文献

[1] THAWLEY V. Acute liver injury and failure [J]. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*, 2017,47(3):617-630.

[2] KOK B,LESTER E L W,LEE W M,et al. Acute liver failure from tumor necrosis factor- α antagonists:Report of four cases and literature review[J]. *Dig Dis Sci*,2018,63(6):1654-1666.

[3] LI S J,LV D Q,YANG H,et al. A review on the current literature regarding the value of exosome miRNAs in various diseases [J]. *Ann Med*,2023,55(1):2232993.

[4] CHOUDHURI S. Long noncoding RNAs:Biogenesis, regulation, function, and their emerging significance in toxicology [J]. *Toxicol Mech Methods*,2023,33(7):541-551.

[5] BU F T,WANG A,ZHU Y,et al. LncRNA-NEAT1:shedding light on mechanisms and opportunities in liver diseases[J]. *Liver Int*,2020,40(11):2612-2626.

[6] WANG Y,FENG Y J,ZHANG H,et al. Clinical value and role of miR-129-5p in Non-Alcoholic fatty liver disease[J]. *Horm Metab Res*,2021,53(10):692-698.

[7] NI Y A,CHEN H,NIE H,et al. HMGB1:an overview of its roles in the pathogenesis of liver disease [J]. *J Leukoc Biol*,2021,110(5):987-998.

[8] GARCÍA-CORTÉS M,ORTEGA-ALONSO A,ANDRADE R J,et al. Safety of treating acute liver injury and failure[J]. *Expert Opin Drug Saf*,2022,21(2):191-203.

[9] GUO S E,CHEN W J,LUO Y H,et al. Clinical implication of long non-coding RNA NEAT1 expression in hepatocellular carcinoma patients [J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2015,8(5):5395-5402.

[10] WANG X. Down-regulation of lncRNA-NEAT1 alleviated the non-alcoholic fatty liver disease via mTOR/S6K1 signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*,2018,119(2):1567-1574.

[11] JIN S S,LIN X F,ZHENG J Z,et al. LncRNA-NEAT1 regulates fibrosis and inflammatory response induced by nonalcoholic fatty liver by regulating miR-506/GLI3 [J]. *Eur Cytokine Netw*,2019,30(3):98-106.

[12] BEEHARRY Y,GOODRUM G,IMPERIALE C J,et al. The hepatitis delta virus accumulation requires paraspeckle components and affects NEAT1 level and PSP1 localization[J]. *Sci Rep*,2018,8(1):6031.

[13] ZENG Y B,WU W N,FU Y,et al. Toll-like receptors,long non-coding RNA NEAT1,and RIG-I expression are associated with HBeAg-positive chronic hepatitis B patients in the active phase[J]. *J Clin Lab Anal*,2019,33(5):e22886.

[14] HUANG Q H,HUANG C Y,LUO Y,et al. Circulating LncRNA-NEAT1 correlates with increased risk,elevated severity and unfavorable prognosis in sepsis patients [J]. *Am J Emerg Med*,2018,36(9):1659-1663.

[15] BOICEAN A,BIRSAN S,ICHIM C,et al. Has-miR-129-5p's involvement in different disorders,from digestive cancer to neurodegenerative diseases [J]. *Biomedicines*,2023,11(7):2058.