

# 非编码 RNA 在微囊藻毒素-LR 致毒中作用的研究进展

杨书, 杨飞, 冯湘玲, 陈继华, 文聪, 陈律

## 摘要:

微囊藻毒素-LR(microcystin-LR, MC-LR)是蓝藻产生的微囊藻毒素中毒性最强的一种, 对生态环境和公共卫生安全造成严重威胁。现有的研究表明, MC-LR 可通过抑制蛋白磷酸酶活性、诱导氧化应激以及DNA损伤发挥毒性作用, 但其毒性机制尚未明确。非编码 RNA(non-coding RNA, ncRNA)是一类不编码蛋白质的 RNA 分子, 其在炎症、肿瘤的发生发展以及外源化学物致毒过程中发挥非常重要作用, 近年来研究发现 ncRNA 参与 MC-LR 致毒过程。本综述关注了 ncRNA 在 MC-LR 致毒过程中的调控效应, 为进一步研究 MC-LR 的毒性机制提供思路。

**关键词:** 微囊藻毒素-LR; 非编码 RNA; 毒性; 毒性机制

**引用:** 杨书, 杨飞, 冯湘玲, 等. 非编码 RNA 在微囊藻毒素-LR 致毒中作用的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2018, 35(1): 83-88.

**DOI:** 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17592

**Review on role of non-coding RNA in microcystin-LR toxicity** YANG Shu, YANG Fei, FENG Xiang-ling, CHEN Ji-hua, WEN Cong, CHEN Lü (Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China). Address correspondence to YANG Fei, E-mail: phfyang@csu.edu.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

## Abstract:

Microcystin-LR (MC-LR) is one of the most toxic microcystins produced by cyanobacteria, posing a serious threat to ecological environment and public health. Previous studies have shown that MC-LR may cause toxicity by inhibiting protein phosphatase activity and inducing oxidative stress and DNA damage. However, the associated mechanism of its toxicity remains unclear. Non-coding RNA (ncRNA) is a class of RNA molecules that do not encode proteins, playing an important role in mediating inflammation, tumor genesis and development, and the toxicity of exogenous chemicals. Recent studies have shown that ncRNA is involved in the regulation of MC-LR toxicity. This paper reviewed the role of ncRNA in mediating MC-LR toxicity, aiming to provide an insight for further study on the mechanism of MC-LR toxicity.

**Keywords:** microcystin-LR; non-coding RNA; toxicity; toxic mechanism

**Citation:** YANG Shu, YANG Fei, FENG Xiang-ling, et al. Review on role of non-coding RNA in microcystin-LR toxicity[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2018, 35(1): 83-88. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2018.17592

随着环境污染引起的水体富营养化加剧, 蓝藻水华发生日益频繁。藻类水华的主要危害之一是微囊藻毒素(microcystins, MCs), 后者是一类在蓝藻水华时检出频率最高、含量最多和危害最严重的藻毒素, 可通

· 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号: 81773393, 81472972); 国家自然科学青年基金项目(编号: 81502787); 湖南省自然科学青年基金项目(编号: 2016JJ3166); 中国博士后科学基金特别资助(编号: 2016T90766); 中国博士后科学基金项目(编号: 2015M572273)

[作者简介] 杨书(1993—), 女, 硕士生; 研究方向: 环境污染物毒性; E-mail: 1229822603@qq.com

[通信作者] 杨飞, E-mail: phfyang@csu.edu.cn

[作者单位] 中南大学湘雅公共卫生学院, 湖南 长沙 410008

过饮用水、水产品、蔬菜以及娱乐用水等途径进入并累积在人或动物体内, 造成多器官的损伤<sup>[1]</sup>。MCs 是一种环状七肽毒素, 目前已发现 100 余种 MCs 异构体, 其中微囊藻毒素-LR(microcystin-LR, MC-LR)是分布最广泛、毒性最强的一种。为保证居民的饮用水安全, WHO 已制定饮用水 MC-LR 限量标准, 其最高允许含量为 1 μg/L, 我国卫生与计划生育委员会沿用此标准, 并于 2006 年规定 MC-LR 为饮用水水质必检项目之一<sup>[2]</sup>。

MC-LR 可在肝脏、肾脏、胃肠道、心脏、脑、骨骼肌、肺和性腺中累积, 产生相应的毒性作用。MC-LR 可特异性抑制蛋白磷酸酶 1(protein phosphatases 1, PP1) 和蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatases 2A, PP2A) 的活性以及诱导氧化应激和 DNA 损伤, 从而引起细胞损

伤。近年来越来越多的证据表明,非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)在MC-LR诱导毒性的过程中起到非常重要的作用。本综述主要对ncRNA在MC-LR致毒过程中的作用进行概述,为进一步阐明其毒性机制提供有价值的信息。

## 1 MCs的来源与理化性质

MCs是一类具有生物活性的环状七肽化合物,主要由淡水藻类如微囊藻(*Microcystis*)、鱼腥藻(*Anabaena*)、颤藻(*Oscillatoria*)和念珠藻(*Nostoc*)等产生。由于两个可变L-氨基酸的更替及去甲基化,MCs可衍生出多种异构体,其中MC-LR(L、R分别代表亮氨酸和精氨酸)为最常见且毒性最强的一种微囊藻毒素,其结构式为C<sub>49</sub>H<sub>74</sub>N<sub>10</sub>O<sub>12</sub>,分子量为995.2,易溶于水、甲醇,耐酸碱,化学性质相当稳定,可在自然水体中存在几个星期甚至几个月。常规水处理工艺如混凝、沉淀、加氯、煮沸等很难将其去除,仅可在某些特殊微生物的作用下被降解<sup>[2-3]</sup>。

## 2 MC-LR的毒效应

MC-LR可通过饮水等多种途径进入机体,造成机体多器官多系统包括肝脏、肾脏、神经系统、生殖系统等损伤,甚至死亡。1996年,在巴西血液透析中心,肾透析用水受到MCs的污染,导致116名血液透析病人相继出现急性肝衰竭,其中52人死亡<sup>[4]</sup>。舒为群团队在中国西南地区的研究显示,长期低剂量MC-LR暴露是该区域肝、肾功能损害的重要危险因素,且血清MC-LR是人类肝细胞癌的独立危险因素,其水平与肝细胞癌风险呈正相关<sup>[5-6]</sup>。ZHOU等<sup>[7]</sup>在中国浙江省海宁市的一项回顾性研究发现,河流和池塘水的MC-LR浓度与结直肠癌发病率呈正相关,提示MC-LR对肠道的毒性作用。动物实验表明,MC-LR可在肝、肾、睾丸和肠道等器官中积累,诱发急慢性炎性反应,主要表现为肝脏肿胀、充血;尿流量和肾小球滤过率增加;睾丸指数、精子浓度和活力均降低,异常率增加;肠绒毛受损、肠道微生物结构改变;以及空间学习和记忆功能受损<sup>[8-12]</sup>。体外实验显示,MC-LR可抑制PP2A活性,刺激活性氧大量累积,诱导氧化应激,并诱导细胞凋亡,骨架损伤,从而产生细胞毒性作用<sup>[13-15]</sup>。

## 3 ncRNA

ncRNA是一类不编码蛋白质的RNA,在人类基

因组中占98.5%以上<sup>[16]</sup>。在过去,大多数ncRNA被认为是没有任何内在功能的随机转录的产物,然而,近年来越来越多的研究证明其在细胞中是重要的功能分子,参与了大量的生理和病理过程<sup>[17]</sup>。ncRNA包括多种功能已知的RNA,主要有微小RNA(micro RNA, miRNA)、piwi相互作用RNA(piwi-interacting RNA, piRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)以及环状RNA(circular RNA, circRNA)等,还包括其他未知功能的RNA。

miRNA是一类长度为20~24个核苷酸的非编码单链小分子RNA,广泛存在于真核生物和某些病毒中,具有组织特异性与时序性,参与细胞增殖、分化、凋亡和代谢等多种生理过程。其在血液和体液中表达量丰富且相对稳定,适于进行无创伤、可重复、多指标的检测,因此作为潜在的标志而被广泛研究。miRNA通常与位于靶mRNA的3'非翻译区中的部分碱基互补结合,并通过干扰mRNA的翻译或通过引导mRNA降解来实现有效的抑制。miRNA还可以在与RNA干扰相似的过程中引导mRNA的序列特异性切割,从而抑制其蛋白表达,发挥其基因调控功能<sup>[18]</sup>。

lncRNA是一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA分子,在哺乳动物基因组中占4%~9%。与mRNA相比,lncRNA具有低丰度,种间序列保守性差,组织特异性与时空特异性强等特点。lncRNA可作为竞争性内源RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA),通过竞争性地结合miRNA,从而对靶基因的表达进行调控,参与多种生物学过程,此外lncRNA还可通过干扰/激活转录、干扰mRNA剪切、干扰染色质修饰和DNA甲基化、形成内源性小干扰RNA、作为小RNA前体等多种途径调控基因的表达。研究表明lncRNA与人类疾病和肿瘤的发生发展以及预后有密切的关系<sup>[19]</sup>。

circRNA是一类经反向剪接后、由3'末端和5'末端共价结合形成的环状非编码RNA分子。circRNA广泛存在于多种生物细胞中,具有丰富性高、结构稳定、序列保守及细胞或组织特异性表达等特征。circRNA分子富含miRNA结合位点,也可作为一种ceRNA与miRNA结合,进而解除miRNA对其靶基因的抑制作用,升高靶基因的表达水平。circRNA与多种疾病的调控过程密切相关,具有重要的研究价值<sup>[20]</sup>。

piRNA是2006年新发现的一类非编码小RNA,长度大约为24~32个核苷酸。目前的研究发现,piRNA可特异地同Argonaute蛋白家族中的Piwi亚家族蛋白

结合, 主要在生殖细胞系中表达。piRNA 可通过表观遗传水平和转录后水平沉默转座子, 维持生殖细胞基因组的稳定性和完整性。还可以通过与靶转录物的3'非翻译区中的特定位点以不完全碱基配对的方式来诱导 mRNA 的死亡和衰变, 在转录后水平调控蛋白质编码基因, 参与胚胎发育、性别决定、配子发育等事件的调控<sup>[21]</sup>。

#### 4 ncRNA 在 MC-LR 致毒中的作用

近年来, 随着对 ncRNA 研究的深入, 研究者发现 ncRNA 不仅参与各种疾病的发生发展过程, 而且在环境化学物引起的毒性过程中也起着十分重要的作用。GAO 等<sup>[22]</sup>在研究暴露于多环芳烃的焦炉工人的外周血中发现, 淋巴细胞中两种 lncRNA (HOTAIR 与 MALAT1) 的表达水平与工人外周血淋巴细胞的遗传损伤呈现正相关, 提示 HOTAIR 与 MALAT1 可能参与 PAHs 诱导的遗传损伤过程。体内外实验表明, 环境污染物如苯并(a)芘、重金属和二噁英等的暴露均可改变 miRNA 的表达水平<sup>[18]</sup>。ncRNA 在微囊藻毒素引起的毒性过程中也起着十分重要的作用。miRNA 和 piRNA 参与 MC-LR 诱导的器官毒性过程。

##### 4.1 miRNA 与 MC-LR

**4.1.1 miRNA 参与 MC-LR 诱导的肝脏毒性** 最近研究表明, miRNA 参与 MC-LR 诱导肝脏毒性过程。FLORCZYK 等<sup>[23]</sup>发现, 在白鲑暴露 MC-LR 8 h 后, 其血浆中 miR-122-5p 的表达水平快速增加并且显示出高特异性, 药-时曲线下面积(AUC)值为 0.976, 表明 miR-122-5p 可作为鱼类暴露于 MC-LR 引起肝损伤的血浆生物标志。BRZUZAN 等<sup>[24]</sup>对白鲑进行 MC-LR 染毒 48 h 后, 在其肝组织中检测到 6 种 miRNA 表达水平上调, 这些 miRNA 可能与信号转导 (let-7c、miR-9b)、凋亡和细胞周期 (miR-16a、miR-21a、miR-34a)、脂肪酸代谢 (miR-122) 相关。此外, miRNA 的异常表达影响 *frih*、*p-ras*、*bax* 和 *cdkn1a* 等基因的表达水平, 提示 MC-LR 可能通过 miRNA 对这些基因的负调控来发挥毒性作用。后续通过高通量测序筛选出大量表达水平发生改变的 miRNA, 功能注释分析显示这些差异表达 miRNA 的靶基因参与细胞骨架重塑、细胞代谢、细胞周期调节和凋亡等过程。这表明 miRNA 可能通过如肝细胞代谢、细胞周期调节和凋亡等分子途径, 参与 MC-LR 诱导的肝损伤<sup>[25]</sup>。ZHAO 等<sup>[26]</sup>在小鼠腹腔注射 MC-LR 28 d 后, 对其肝脏组织的 miRNA 进行基

因芯片检测, 结果发现在肝脏肿瘤发生中起关键作用的几种 miRNA (如 miR-34a、miR-21) 的表达受到 MC-LR 的影响, miR-34a 是 MC-LR 暴露后上调倍数最高的 miRNA。miR-34a 已发现的靶基因如 *Bcl-2* 和 *Ccnd1* 在 MC-LR 暴露后表达水平发生改变, 表明 MC-LR 可能通过调控 miR-34a 的表达, 抑制靶基因的翻译, 诱导肝细胞凋亡或肿瘤发生。miR-21 可通过抑制磷酸酶、磷酸酶和张力蛋白同源物的表达来促进细胞的侵袭、迁移和生长, 推测 miR-21 可能在 MC-LR 介导肝癌发生和肿瘤行为中发挥重要作用。MA 等<sup>[27]</sup>通过高通量测序检测了 HepG2 细胞经 MC-LR 暴露后 miRNA 的表达谱, 结果表明 MC-LR 暴露诱导 miR-149-3p、miR-449c-5p 和 miR-454-3p 表达上调, miR-4286、miR-500a/b-5p 表达下调, 且呈现 MC-LR 浓度和时间依赖性, 表明这些 miRNA 可能参与 MC-LR 的肝毒性。京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路分析的结果显示, 差异表达的 miRNA 的靶基因主要参与丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 次生代谢物的生物合成、嘧啶代谢和嘌呤代谢等通路。其中 MAPK 信号通路是 MC-LR 毒性的关键途径。在该研究中, MC-LR 诱导的异常表达 miRNA 的靶基因也参与 MAPK 通路, 表明 miRNA 可能通过负调控该通路在 MC-LR 诱导的细胞毒作用中发挥关键作用。这些研究的发现均提示, miRNA 在 MC-LR 诱导的肝毒性中发挥着关键作用。

**4.1.2 miRNA 参与 MC-LR 诱导的肾脏毒性** 除参与调控 MC-LR 诱导的肝损伤外, miRNA 还可能介导 MC-LR 诱导肾脏毒性的过程。FENG 等<sup>[28]</sup>在 MC-LR 暴露的鱼类肾脏中也检测到了 miRNA (let-7b、miR-125a、miR-143 和 miR-21 等) 的表达改变。let-7 miRNA 家族可以靶向几种癌基因如 *Ras* 和 *c-myc*, 对其进行表达调控; miR-125a 可调控 MAPK 信号通路上的基因表达; miR-143 可通过调节 *TGF-β*、*ERK-5* 和 *Bcl-2* 基因影响肿瘤形成; miR-21 在几乎所有类型的癌症中高表达。该研究发现, let-7b、miR-125a 和 miR-143 的表达随 MC-LR 暴露时间的延长呈现先增加后降低的趋势, miR-21 的表达则呈上升趋势, 提示 let-7b、miR-125a、miR-143 和 miR-21 可能参与 MC-LR 诱导的肾损伤的发生。

**4.1.3 miRNA 参与 MC-LR 诱导的生殖毒性** 韩晓冬课题组<sup>[29-32]</sup>的研究最早揭示了 miRNA 与 MC-LR 诱导生殖系统毒性的重要联系。研究发现暴露于 MC-LR 后,

精原细胞中的miRNA的表达被改变。MC-LR可诱导精原细胞中miR-96表达下调，并通过靶向*DAZAP2*调控精原细胞的细胞活力<sup>[30]</sup>。体内外实验<sup>[31]</sup>均发现，miR-541参与MC-LR诱导的生殖细胞毒性作用，miR-541过表达可抑制*p15*和*MDM2*的表达，激活p53信号传导和MC-LR介导的细胞凋亡，抑制miR-541可以上调*p15*和*MDM2*的表达，导致磷酸化p53的下调，减少MC-LR诱导的细胞凋亡。CHEN等<sup>[32]</sup>对小鼠进行MC-LR染毒，并对其睾丸支持细胞中的mRNA和miRNA的表达谱进行研究，发现与细胞代谢、增殖和细胞间信号传导相关的miRNA的表达发生改变，并发现miR-98-5p和miR-758可能通过结合*MAPK11*基因的3'非翻译区，调节*MAPK11*的表达。*MAPK11*不仅增加转录因子2(activating transcription factor 2, ATF2)的磷酸化信号，还增加了ATF2的蛋白水平，从而激活肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)基因转录。TNF-α可与肿瘤坏死因子受体1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1)在生殖细胞上相互作用，增强caspase-8和caspase-3的表达，诱导生殖细胞凋亡。LI等<sup>[33]</sup>对小鼠卵巢颗粒细胞进行MC-LR暴露48 h后，经miRNA与mRNA芯片技术检测发现，MC-LR暴露引起大量miRNA(包括miR-29b-3p、miR-29a-3p、miR-29c-3p、miR-1906、miR-182-5p等)和mRNA(Gab2、FBF Fos、Igf1等)表达发生改变，这些差异表达的miRNA和mRNA主要参与细胞凋亡、增殖、癌症和激素生成等相关信号通路。表明miRNA在MC-LR诱导生殖毒性中具有非常重要的作用。

这些研究的发现均提示，miRNA在MC-LR诱导的肝、肾和生殖毒性中发挥着关键作用，因此推测在MC-LR诱导肠、神经以及免疫等毒性中，miRNA也起着重要作用，但还未见MC-LR影响这些器官或系统的miRNA表达的报道。且大部分的研究仅限于差异表达miRNA的筛选以及miRNA功能的预测。在MC-LR诱导的细胞凋亡、周期阻滞、细胞骨架损伤等过程中，具体由何种miRNA介导，miRNA又是通过调控何种靶基因来介导MC-LR的细胞毒性，需要进行下一步探讨。目前虽已有证据表明MC-LR可影响miRNA的表达，但其通过何种机制来调控miRNA的表达(如lncRNA/circRNA作为ceRNA竞争性结合miRNA)，亦未有研究阐明。

#### 4.2 piRNA与MC-LR

piRNA在生殖系统的发育中起重要作用。ZHANG

等<sup>[34]</sup>发现，piRNA和MC-LR诱导的生殖系统毒性之间的重要联系。该研究表明，小鼠妊娠期暴露MC-LR，其雄性后代睾丸组织中有1884个piRNA上调，1290个下调。经生物信息学分析，这些piRNA的靶基因主要参与一些信号通路，如磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)-丝氨酸苏氨酸激酶(serine threonine kinase, Akt)信号通路、Wnt信号通路等，参与调节基本的细胞功能，如转录、翻译、增殖等。其中，PI3K-Akt信号通路在生殖系统发育中起关键作用。在MC-LR暴露后，有3个表达上调的piRNA(piR-102923、piR-109481和piR-139907)的靶基因在PI3K-Akt信号通路上。因此，MC-LR可能通过调节piRNA表达从而调控PI3K-Akt信号通路，诱导生殖系统毒性。后续实验<sup>[35]</sup>发现，MC-LR处理后精原细胞和小鼠睾丸组织中piR-003399水平的增加，piR-003399表达水平的增加与CDK6的表达降低具有相关性，经实验证明CDK6是piR-003399的靶基因；且观察到piR-003399表达水平上调可诱导G1期细胞周期停滞，降低精子数量和精子活力，并影响精子形态，而抑制piR-003399的表达可显著减弱MC-LR诱导的小鼠病理学改变，包括细胞周期停滞，成熟精子数量减少，精子活力损失和精子形态异常。因此，MC-LR可能通过piR-003399的过表达来调控细胞周期相关蛋白的表达，从而诱导生殖细胞毒性。

piRNA可以通过与靶转录物的3'非翻译区中的特定位点以不完全碱基配对的方式来诱导mRNA的死亡和衰变，在转录后水平调控蛋白质编码基因的表达，与miRNA具有类似的作用机制。在生殖系统中，MC-LR可诱导piRNA与miRNA表达水平的改变，推测piRNA与miRNA可能具有协同作用，共同参与MC-LR诱导的生殖毒性。

#### 4.3 lncRNA、circRNA与MC-LR

迄今为止，尚未有研究证实lncRNA、circRNA参与MC-LR的致毒作用。然而，已有研究表明lncRNA和circRNA参与多种环境化学毒物的致毒过程。苯并(*a*)芘的暴露可上调正常肺上皮细胞lncRNA-DQ786227的表达<sup>[36]</sup>，下调肺癌细胞circRNA-001988的表达<sup>[37]</sup>。因此，在MC-LR诱导的毒性作用中lncRNA和circRNA可能起着重要作用。lncRNA和circRNA具有miRNA结合位点，可作为ceRNA竞争性结合miRNA，调节miRNA的水平，从而调控下游基因的表达。在肝脏中，circRNA-0046367可通过与miR-

34a相互作用来消除miR-34a对其靶基因的抑制作用,调节脂质过氧化。MC-LR的暴露可影响miR-34a、miR-96和miR-541等miRNA的表达,这些miRNA的异常表达可能由lncRNA/lncRNA调控。因此,通过诱导lncRNA或circRNA的表达,影响miRNA的表达水平和功能,从而调控下游基因的表达,导致细胞毒性,可能是MC-LR潜在的毒作用机制。

## 5 结论与展望

综上所述,MC-LR具有多器官多系统毒性,miRNA和piRNA在其致毒过程中有着重要的调控作用。目前关于ncRNA在MC-LR致毒机制这一方面的研究还较少,仅发现miRNA和piRNA在MC-LR暴露后表达水平的改变,其具体的机制有待进一步研究。此外,作为ncRNA中重要的成员,lncRNA和circRNA在MC-LR毒性机制中作用的研究还未见报道。未来对MC-LR毒性机制的进一步研究可集中于:(1)确定MC-LR致毒过程中表达差异的miRNA的作用靶点,及其下游的调控通路;(2)通过高通量测序技术筛选出在MC-LR致毒过程中表达差异的lncRNA和circRNA,并探讨其是否通过ceRNA的机制或其他机制调控MC-LR诱导的毒性作用;(3)筛选敏感的ncRNA作为MC-LR诱导器官损伤的早期生物标志。

## 参考文献

- [1] LI X, ZHAO Q, ZHOU W, et al. Effects of chronic exposure to microcystin-LR on hepatocyte mitochondrial DNA replication in mice[J]. Environ Sci Technol, 2015, 49(7): 4665-4672.
- [2] YANG F, ZHOU Y, SUN R, et al. Biodegradation of microcystin-LR and-RR by a novel microcystin-degrading bacterium isolated from Lake Taihu[J]. Biodegradation, 2014, 25(3): 447-457.
- [3] YANG F, ZHOU Y, YIN L, et al. Microcystin-degrading activity of an indigenous bacterial strain *Stenotrophomonas acidaminiphila* MC-LTH2 isolated from Lake Taihu[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86216.
- [4] CARMICHAEL W W, AZEVEDO S M, AN J S, et al. Human fatalities from cyanobacteria: chemical and biological evidence for cyanotoxins[J]. Environ Health Perspect, 2001, 109(7): 663-668.
- [5] ZHENG C, ZENG H, LIN H, et al. Serum microcystin levels positively linked with risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Southwest China[J]. Hepatology, 2017, 66(5): 1519-1528.
- [6] LIN H, LIU W, ZENG H, et al. Determination of environmental exposure to microcystin and aflatoxin as a risk for renal function based on 5493 Rural People in Southwest China[J]. Environ Sci Technol, 2016, 50(10): 5346-5356.
- [7] ZHOU L, YU H, CHEN K. Relationship between microcystin in drinking water and colorectal cancer[J]. Biomed Environ Sci, 2002, 15(2): 166-171.
- [8] HE J, LI G, CHEN J, et al. Prolonged exposure to low-dose microcystin induces nonalcoholic steatohepatitis in mice: a systems toxicology study[J]. Arch Toxicol, 2017, 91(1): 465-480.
- [9] LOWE J, SOUZA-MENEZES J, FREIRE D S, et al. Single sublethal dose of microcystin-LR is responsible for different alterations in biochemical, histological and physiological renal parameters[J]. Toxicol, 2012, 59(6): 601-609.
- [10] LI G, YAN W, CAI F, et al. Spatial learning and memory impairment and pathological change in rats induced by acute exposure to microcystin-LR[J]. Environ Toxicol, 2014, 29(3): 261-268.
- [11] LI Y, SHENG J, SHA J, et al. The toxic effects of microcystin-LR on the reproductive system of male rats *in vivo* and *in vitro* [J]. Reprod Toxicol, 2008, 26(3/4): 239-245.
- [12] CHEN J, XIE P, LIN J, et al. Effects of microcystin-LR on gut microflora in different gut regions of mice[J]. J Toxicol Sci, 2015, 40(4): 485-494.
- [13] SUN Y, LIU J H, HUANG P, et al. Alterations of tau and VASP during microcystin-LR-induced cytoskeletal reorganization in a human liver cell line[J]. Environ Toxicol, 2015, 30(1): 92-100.
- [14] HUANG X, CHEN L, LIU W, et al. Involvement of oxidative stress and cytoskeletal disruption in microcystin-induced apoptosis in CIK cells[J]. Aquat Toxicol, 2015, 165: 41-50.
- [15] ZHANG S, LIU C, LI Y, et al. Novel role of ER stress and autophagy in Microcystin-LR induced apoptosis in Chinese Hamster Ovary Cells[J]. Front Physiol, 2016, 7: 527.
- [16] AMARAL P P, DINGER M E, MERCER T R, et al. The eukaryotic genome as an RNA machine[J]. Science, 2008, 319(5871): 1787-1789.
- [17] SCHMITT A M, CHANG H Y. Long noncoding RNAs in cancer pathways[J]. Cancer Cell, 2016, 29(4): 452-463.

- [18] HOU L, WANG D, BACCARELLI A. Environmental chemicals and microRNAs [J]. *Mutat Res*, 2011, 714( 1/2 ): 105-112.
- [19] FERRÈ F, COLANTONI A, HELMER-CITTERICH M. Revealing protein-lncRNA interaction [J]. *Brief Bioinform*, 2016, 17( 1 ): 106-116.
- [20] ZHANG Y, LIANG W, ZHANG P, et al. Circular RNAs: emerging cancer biomarkers and targets [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36: 152.
- [21] ASSUMPÇÃO C B, CALCAGNO D Q, ARAÚJO T M T, et al. The role of piRNA and its potential clinical implications in cancer [J]. *Epigenomics*, 2015, 7( 6 ): 975-984.
- [22] GAO C, HE Z, LI J, et al. Specific long non-coding RNAs response to occupational PAHs exposure in coke oven workers [J]. *Toxicol Rep*, 2016, 3: 160-166.
- [23] FLORCZYK M, BRZUZAN P, KROM J, et al. miR-122-5p as a plasma biomarker of liver injury in fish exposed to microcystin-LR [J]. *J Fish Dis*, 2016, 39( 6 ): 741-751.
- [24] BRZUZAN P, WOŹNY M, WOLIŃSKA L, et al. Expression profiling *in vivo* demonstrates rapid changes in liver microRNA levels of whitefish (*Coregonus lavaretus*) following microcystin-LR exposure [J]. *Aquat Toxicol*, 2012, 122-123: 188-196.
- [25] BRZUZAN P, FLORCZYK M, ŁAKOMIAK A, et al. Illumina sequencing reveals aberrant expression of MicroRNAs and their variants in whitefish (*Coregonus lavaretus*) liver after exposure to Microcystin-LR [J]. *PLoS One*, 2016, 11( 7 ): e0158899.
- [26] ZHAO Y, XIE P, FAN H. Genomic profiling of MicroRNAs and proteomics reveals an early molecular alteration associated with tumorigenesis induced by MC-LR in mice [J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46( 1 ): 34-41.
- [27] MA J, LI Y, YAO L, et al. Analysis of MicroRNA expression profiling Involved in MC-LR-Induced cytotoxicity by high-throughput sequencing [J]. *Toxins (Basel)*, 2017, 9( 1 ): 23.
- [28] FENG Y, MA J, XIANG R, et al. Alterations in microRNA expression in the tissues of silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) following microcystin-LR exposure [J]. *Toxicon*, 2017, 128: 15-22.
- [29] ZHOU Y, WANG H, WANG C, et al. Roles of miRNAs in microcystin-LR-induced Sertoli cell toxicity [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 287( 1 ): 1-8.
- [30] ZHOU Y, XIANG Z, LI D, et al. Regulation of microcystin-LR-induced toxicity in mouse spermatogonia by miR-96 [J]. *Environ Sci Technol*, 2014, 48( 11 ): 6383-6390.
- [31] MENG X, ZHANG L, CHEN X, et al. miR-541 contributes to Microcystin-LR-Induced reproductive toxicity through regulating the expression of p15 in Mice [J]. *Toxins (Basel)*, 2016, 8( 9 ): 260.
- [32] CHEN Y B, ZHOU Y, WANG J, et al. Microcystin-Leucine arginine causes cytotoxic effects in sertoli cells resulting in reproductive dysfunction in male mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39238.
- [33] LI X, ZHUANG X, XU T, et al. Expression analysis of microRNAs and mRNAs in ovarian granulosa cells after microcystin-LR exposure [J]. *Toxicon*, 2017, 129: 11-19.
- [34] ZHANG L, ZHANG H, ZHANG H, et al. Roles of piRNAs in microcystin-leucine-arginine (MC-LR) induced reproductive toxicity in testis on male offspring [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 105: 177-185.
- [35] ZHANG L, MENG X, XIANG Z, et al. Roles of mmu\_piR\_003399 in microcystin-leucine arginine-induced reproductive toxicity in the spermatogonial cells and testis [J]. *Toxicol Sci*, 2017, doi: 10.1093/toxsci/kfx209.
- [36] 张丹燕, 贾龙略, 郭江峰. 长链非编码 RNA 在毒理学领域的研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31( 6 ): 696-700.
- [37] 陈丽剑, 南阿若, 张楠, 等. 苯并[a]芘致肺癌中 circRNA 001988 及其靶基因的表达改变 [J]. 环境与健康杂志, 2016, 33( 7 ): 565-568.

(收稿日期: 2017-09-11; 录用日期: 2017-11-20)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 陶黎纳; 校对: 汪源)