•综述•

蛋白质精氨酸甲基转移酶 1 在慢性肝病及原发性肝癌中的作用机制

颜方芷　张　新　谢渭芬

【摘要】 蛋白质精氨酸甲基转移酶 1（PRMT1）属于Ⅰ型精氨酸甲基转移酶，参与调控肝脏免疫、糖脂代谢、细胞增殖及氧化应激等生物学过程。PRMT1 的活性与病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病的病程相关，是慢性肝病（CLD）的潜在治疗靶点。近年来，多种靶向原发性肝癌（简称肝癌）的 PRMT1 抑制剂相继问世，为肝癌的治疗提供了新的选择。该文就 PRMT1 在 CLD 及肝癌中的作用机制作一综述。

【关键词】 蛋白质精氨酸甲基转移酶 1；慢性肝病；原发性肝癌；抑制剂

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2022. 05. 003

慢性肝病（CLD）是全球范围内常见的疾病，据统计，2017 年全球约有 15 亿人患有 CLD；与 2000 年相比，2015 年 CLD 和肝硬化的发病率升高了 13%[1]。CLD 包括病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）和酒精性肝病（ALD），迁延不愈的 CLD 可能会导致肝功能衰竭，甚至发展为原发性肝癌（简称肝癌）。研究表明，磷酸化、甲基化、乙酰化、泛素化和类泛素化等蛋白质翻译后修饰（PTM）与 CLD 的发生、发展密切相关 [2-5]。精氨酸甲基化是一种普遍存在的 PTM，主要是通过蛋白质精氨酸甲基转移酶（PRMT）催化实现的。PRMT 催化 S- 腺苷甲硫氨酸（SAM）的甲基，使甲基转移至底物蛋白的精氨酸位点上，从而使其胍基的氮原子发生单甲基化或双甲基化 [6-7]。目前已发现人体内有 9 种 PRMT，根据其催化产物的不同分为 3 类：Ⅰ型 PRMT（PRMT1、2、3、4、6、8）可以催化生成单甲基精氨酸（MMA）和非对称二甲基精氨酸；Ⅱ型 PRMT（PRMT5、9）可以催化生成 MMA 和对称二甲基精氨酸；Ⅲ型 PRMT（PRMT7）只能催化生成 MMA[8]。PRMT1 在肝脏免疫、糖脂代谢及细胞增殖等方面发挥着重要作用，且与多种肝脏疾病的发生、发展相关。本文就 PRMT1 在 CLD 及肝癌中的作用机制作一综述。

作者单位：200003　上海，海军军医大学附属长征医院消化内科

通信作者：谢渭芬，Email: weifenxie@medmail.com.cn

1　PRMT1 的分型及功能

PRMT1 是Ⅰ型 PRMT 的主要成员，其有 1 个 SAM 结合位点和 3 个多肽结合位点 [9]。PRMT1 广泛分布于机体各个部位，可以催化哺乳动物细胞内 85% 以上的精氨酸甲基化修饰，主要有 3 种亚型（PRMT1v1～v3），其中 v1 亚型主要表达于肝脏、肾脏、肺和骨骼肌，而在心脏和胰腺中其表达水平相对较低；v2 亚型主要表达于肝脏、肾脏及胰腺；v3 亚型在机体各部位中的表达水平远低于 v1 和 v2 亚型 [10]。PRMT1 的底物包括组蛋白 H4 和非组蛋白。PRMT1 可以催化组蛋白 H4 的精氨酸残基发生非对称二甲基化，产生 H4R3me2a，促进基因转录 [11]。PRMT1 也可以非对称性甲基化修饰非组蛋白，例如转录因子 [肝细胞核因子 4α（HNF4α）和 NF-κB][12-13]、免疫调节分子 TANK 结合激酶 1（TBK1）[14]、DNA 损伤修复关键蛋白（FEN1 和 RUNX1）[15-16]，以及细胞周期蛋白依赖性激酶 4（CDK4）[17] 等，参与调控基因表达、调节细胞免疫应答和修复 DNA 损伤，并影响细胞周期调控，在多种生物学过程中发挥着重要作用。

研究表明敲除 *PRMT1* 基因可导致早期胚胎死亡，这提示 PRMT1 对胚胎发育有着重要影响 [18]。此外，PRMT1 在调节大脑生理功能及维持心肌稳态等过程中也发挥着重要作用 [19-20]。目前已发现 PRMT1 与多种疾病的发生、发展密切相关，包括哮喘 [21]、癫痫 [22]、神经退行性病变 [23] 及恶性肿瘤 [24] 等。PRMT1 还在肝脏的多种病理、生理过程中发

挥着重要作用，参与调控肝脏免疫、糖脂代谢、细胞增殖和氧化应激等生物学过程，与 CLD 及肝癌的病程密切相关。

2　PRMT1 在 CLD 中的作用机制

2.1　病毒性肝炎

PRMT1 在病毒性肝炎的病程中发挥着重要作用。首先，PRMT1 可以影响病毒的复制。研究表明，PRMT1 过表达可以显著抑制 HBV 的转录，染色质免疫共沉淀（ChIP）-qPCR 法分析结果显示 PRMT1 可以被直接招募到 HBV 的共价闭合环状 DNA 区域，发挥其抑制病毒转录的作用，而这一过程中 PRMT1 的甲基化靶点仍有待探究 [25]。非结构蛋白 3（NS3）是一种丙型肝炎病毒（HCV）蛋白，具有蛋白酶和解旋酶活性，可促进病毒复制。PRMT1 能甲基化 NS3 的精氨酸 467 位点，抑制其解旋酶活性，从而抑制 HCV 增殖 [26]。另有研究报道，在丁型病毒性肝炎的病程中，PRMT1 能甲基化修饰丁型肝炎抗原（S-HDAg）的精氨酸 13 位点，增强 S-HDAg 的核定位信号，进而反式激活丁型肝炎病毒的复制，而使用甲基化抑制剂 AdoHcy 和 AdOx 抑制 PRMT1 的催化功能则可以显著抑制病毒增殖 [27]。其次，PRMT1 可以调控宿主抗病毒免疫反应。信号转导与转录激活因子 1（STAT1）介导的干扰素信号通路活化是启动机体先天性免疫反应对抗病毒感染的重要步骤。研究发现，机体感染 HBV 或 HCV 时，PRMT1 能够甲基化 STAT1 的精氨酸 31 位点，抑制 STAT1 与其活性抑制分子 PIAS1 的结合，促进 STAT1 靶向 DNA 启动下游基因表达，增强机体抗病毒免疫反应 [28]。

机体感染肝炎病毒后，PRMT1 的功能会受到多方面影响。HBV 与 HCV 感染能够上调蛋白磷酸酶 2A（PP2A）的表达，而 PP2A 与 PRMT1 结合可催化 PRMT1 的 S297 位点发生磷酸化，抑制 PRMT1 的活性，从而阻止 PRMT1 发挥对 HBV 及 HCV 增殖的抑制作用，并影响宿主免疫反应 [29-30]。同时，PP2A 还可抑制 PRMT1 甲基化修饰组蛋白 H4，影响 DNA 损伤修复，增高病毒性肝炎进展为肝癌的风险 [31]。此外，乙型肝炎病毒 X 蛋白（HBx）也能通过与 PRMT1 结合抑制 PRMT1 的催化功能，从而促进乙型病毒性肝炎的进展 [25]。

2.2　NAFLD

NAFLD 与肥胖及 2 型糖尿病密切相关。PRMT1 在糖尿病模型 db/db 小鼠及 NAFLD 患者的肝脏中高表达，这提示 PRMT1 可能在肝脏糖脂代谢中扮演着重要角色 [32-33]。研究发现，PRMT1 通过结合天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 -8（Caspase-8）和 Fas 相关死亡结构域样凋亡调节因子（CFLAR），并介导 CFLAR 的泛素化降解，激活 c-Jun 氨基末端激酶（JNK）信号通路，进而促进肝脏脂肪合成，引发脂肪性肝病 [34]。过氧化物酶体增殖物激活受体 -γ 共激活因子 -1α（PGC-1α）是一种转录共激活因子，参与肝脏胆固醇代谢、脂肪酸氧化和糖异生等生物学过程 [35-36]。经棕榈酸处理的肝细胞中 PRMT1 的表达水平升高，同时硫氧还蛋白互作蛋白（TXNIP）诱导的 PGC-1α 及脂肪生成相关基因的表达水平也升高，敲除 *PRMT*1 基因则会抑制脂肪生成相关基因的表达，这提示 TXNIP-PRMT1-PGC-1α 信号轴在 NAFLD 中发挥着重要调控作用 [32]。此外，PRMT1 可以甲基化修饰 PGC-1α 蛋白 C 端 E 区域的多个精氨酸位点，增强 PGC-1α 活性，上调下游糖异生相关基因的表达。体外实验证实，肝细胞中 PRMT1 过表达可以显著提高肝细胞的糖异生水平；在分别由链脲菌素、高脂饮食诱导的 1 型糖尿病、2 型糖尿病模型小鼠中，特异性敲除肝细胞 *PRMT*1 基因可显著降低模型小鼠的血糖水平 [33]。PRMT1 还能催化叉头框转录因子 O1（FoxO1）的精氨酸 248 和 250 位点，使之发生甲基化，抑制蛋白激酶 B（Akt）介导的 FoxO1 磷酸化，从而增强其核定位信号，上调下游糖异生相关基因的表达；在糖尿病模型 db/db 小鼠中，特异性敲除肝细胞 *PRMT*1 基因会促进 FoxO1 磷酸化，抑制小鼠肝脏糖异生，降低小鼠的血糖水平 [37]。以上研究表明 PRMT1 在维持肝脏糖脂代谢平衡中发挥了重要作用，这提示靶向 PRMT1 治疗可能可以缓解 NAFLD 病情。

2.3　ALD

已有文献报道，酒精性脂肪性肝病模型小鼠和酒精性肝炎患者的肝脏组织中 PRMT1 的表达水平较高，这提示 PRMT1 与 ALD 的病程相关 [38-39]。但是关于 PRMT1 在 ALD 病程中所起的作用仍存在争议。Schonfeld 等 [40] 发现 PRMT1 能甲基化 RNA 结合蛋白 hnRNP，降低肝细胞补体 C3 和 C5 的表达水平，抑制乙醇诱导的肝损伤小鼠肝脏补体系统激活。PRMT1 还通过调节氧化应激反应和亚硝化应激抑制乙醇诱导的肝脏炎性反应，同时通过调控促凋亡基因和 HNF4α 的表达减少细胞凋亡，

从而促进肝细胞再生；特异性敲除肝细胞 *PRMT*1 基因会加重乙醇刺激所导致的小鼠肝脏炎性反应程度，导致肝细胞凋亡增多，甚至会促进乙醇相关肝脏肿瘤的发展 [41-42]。以上研究提示，在 ALD 病程中 PRMT1 对肝脏起着保护作用，但也有学者认为 PRMT1 是促进酒精性脂肪性肝病病情发展的危险因素。Wang 等 [39] 的研究发现，敲低 *PRMT*1 基因表达能够显著下调酒精性脂肪性肝病小鼠肝脏中 IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎性因子的表达，并升高谷胱甘肽和超氧化物歧化酶的水平，从而抑制肝脏炎性反应和肝细胞凋亡，减轻肝损伤。

3　PRMT1 与肝癌

3.1　PRMT1 在肝癌中的作用机制

PRMT1 在肝细胞癌（HCC）患者的肿瘤组织中表达上调，其表达水平与 HCC 患者的总体生存率呈负相关 [43-44]。在肝癌细胞中，PRMT1 可以通过激活转化生长因子 -β（TGF-β）信号通路促进肿瘤细胞上皮-间质转化（EMT）[45]，也能通过调控细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A（CDKN1A）、细胞周期蛋白 B1（Cyclin B1）和 Cyclin D1 的表达促进肿瘤细胞增殖 [42,44]。PRMT1 还可以激活 STAT3 信号通路，促进肿瘤细胞的恶性表型 [46]。在肝癌启动细胞（LCIC）中，PRMT1 能被转录因子 TBX19 招募到线粒体裂变因子（MFF）的启动子区域，甲基化组蛋白 H4R3，激活 MFF，促进 LCIC 的线粒体分裂，从而增强 LCIC 的自我更新和致瘤能力；在免疫缺陷小鼠中敲低 *PRMT*1 基因表达能显著降低 LCIC 的成瘤能力并抑制肿瘤生长 [47]。在二乙基亚硝胺（DEN）注射和乙醇喂养诱导的乙醇相关肝脏肿瘤小鼠模型中，巨噬细胞中的 PRMT1 可促使巨噬细胞极化成肿瘤相关巨噬细胞，升高 IL-6 的表达水平，进而激活肿瘤细胞的 STAT3 信号通路,促进肝脏肿瘤细胞增殖 [48]。此外，有研究表明在人 HCC 组织标本中，程序性死亡配体 -1（PDL-1）、PDL-2 的水平与 *PRMT*1 基因水平呈正相关；该研究还发现，敲除 *PRMT*1 基因能够显著下调 DEN 诱导的 HCC 小鼠肝脏肿瘤中 PDL-1 和 PDL-2 的表达，这提示 PRMT1 与肿瘤免疫有着密切关系，可能可以作为肿瘤免疫治疗的潜在切入点 [49]。

3.2　靶向 PRMT1 治疗肝癌

已有研究表明 PRMT1 在肝癌进展中发挥着重要作用，这提示靶向抑制 PRMT1 表达可能可以为肝癌的治疗提供新的方向。Li 等 [50] 的研究发现，miRNA-503 能与 *PRMT*1 mRNA 的 3′- 非翻译区（UTR）结合，抑制 PRMT1 表达，从而发挥抑制肿瘤侵袭、转移及 EMT 的作用，为肝癌提供了潜在的治疗途径。

近年来，越来越多的 PRMT1 小分子化合物抑制剂相继问世，在白血病、淋巴瘤、乳腺癌及胰腺癌的治疗中显示出良好的效果，这也为肝癌的治疗提供了更多选择 [51-52]。根据结合位点的不同，PRMT1 抑制剂主要分为多肽结合位点抑制剂和 SAM 结合位点抑制剂。AMI 和 MS023 属于多肽结合位点抑制剂，体外实验表明两者均能显著抑制肝癌细胞增殖 [42,53]。另有研究表明，特异性小分子 DCLX069 和 DCLX078 通过与 SAM 位点结合发挥抑制 PRMT1 表达的作用，进而抑制肝脏肿瘤细胞的增殖 [54]。此外，小分子化合物 Furamidine 可同时与 PRMT1 的 SAM 位点和多肽结合位点结合发挥抑制作用，在移植瘤模型裸鼠体内，Furamidine 能显著抑制 LCIC 的成瘤能力及肿瘤细胞的增殖 [47]。GSK3368715 是目前唯一进入临床试验阶段的 PRMT1 抑制剂，其通过与多肽底物竞争结合位点以抑制 PRMT1 活性，该抑制剂主要用于治疗实体瘤及弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 [52]，但目前尚无其被用于治疗肝癌的相关研究报道。此外，PRMT1 抑制剂在 CLD 治疗中的作用也有待进一步探索。

4　总结和展望

PRMT1 催化的精氨酸甲基化是表观遗传修饰的重要组成部分，PRMT1 在肝脏中发挥着复杂的作用。PRMT1 通过调控肝炎病毒复制及机体免疫以影响病毒性肝炎的进展，其还参与肝脏的糖脂代谢、细胞增殖和氧化应激等生物学过程，并在 NAFLD 及 ALD 的病程中发挥着重要作用。此外，PRMT1 与肝癌的发生、发展过程密切相关。目前关于 PRMT1 在 CLD 中作用的研究基础较薄弱，比如有关 PRMT1 在病毒性肝炎中作用的研究大多数仍停留在体外实验阶段，而 PRMT1 在 ALD 病程中所发挥的作用仍存在争议，因此需要开展进一步研究探索 PRMT1 在各类 CLD 中所发挥的作用及其机制。此外，肝脏中的细胞种类繁多，为了更深入细化地探究 PRMT1 的功能，特异性敲除不同肝细胞 *PRMT*1 基因的模式小鼠应该被广泛应用于各类 CLD 研究中，为靶向 PRMT1 治疗 CLD 提供更多的数据支持。

目前仅有少数靶向抑制 PRMT1 的小分子抑制剂被用于有关肝癌治疗的研究，这些药物在肝癌中作用的下游机制仍需进一步明确，同时其安全性也有待验证。此外，关于 PRMT1 抑制剂在病毒性肝炎、ALD 及 NAFLD 中作用的报道较少。迄今为止，只有 GSK3368715 这一小分子药物顺利进入临床试验阶段。因此，亟待筛选出更多安全性、特异度均较高的药物。

参　考　文　献

1 Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(12): 2650-2666.

2 Park JS, Ma H, Roh YS. Ubiquitin pathways regulate the pathogenesis of chronic liver disease[J]. Biochem Pharmacol, 2021, 193: 114764.

3 Yang Y, Sangwung P, Kondo R, et al. Alcohol-induced Hsp90 acetylation is a novel driver of liver sinusoidal endothelial dysfunction and alcohol-related liver disease[J]. J Hepatol, 2021, 75(2): 377-386.

4 Tomasi ML, Ramani K. SUMOylation and phosphorylation cross-talk in hepatocellular carcinoma[J]. Transl Gastroenterol Hepatol, 2018, 3: 20.

5 Cai Q, Gan C, Tang C, et al. Mechanism and therapeutic opportunities of histone modifications in chronic liver disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 784591.

6 Blanc RS, Richard S. Arginine methylation: the coming of age[J]. Mol Cell, 2017, 65(1): 8-24.

7 Morales Y, Cáceres T, May K, et al. Biochemistry and regulation of the protein arginine methyltransferases (PRMTs)[J]. Arch Biochem Biophys, 2016, 590: 138-152.

8 Wu Q, Schapira M, Arrowsmith CH, et al. Protein arginine methylation: from enigmatic functions to therapeutic targeting[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(7): 509-530.

9 Tewary SK, Zheng YG, Ho MC. Protein arginine methyltransferases: insights into the enzyme structure and mechanism at the atomic level[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(15): 2917-2932.

10 Goulet I, Gauvin G, Boisvenue S, et al. Alternative splicing yields protein arginine methyltransferase 1 isoforms with distinct activity, substrate specificity, and subcellular localization[J]. J Biol Chem, 2007, 282(45): 33009-33021.

11 Wang H, Huang ZQ, Xia L, et al. Methylation of histone H4 at arginine 3 facilitating transcriptional activation by nuclear hormone receptor[J]. Science, 2001, 293(5531): 853-857.

12 Reintjes A, Fuchs JE, Kremser L, et al. Asymmetric arginine dimethylation of RelA provides a repressive mark to modulate TNFα/NF-κB response[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(16): 4326-4331.

13 Zhao J, Adams A, Roberts B, et al. Protein arginine methyl transferase 1- and Jumonji C domain-containing protein 6-dependent arginine methylation regulate hepatocyte nuclear factor 4 alpha expression and hepatocyte proliferation in mice[J]. Hepatology, 2018, 67(3): 1109-1126.

14 Yan Z, Wu H, Liu H, et al. The protein arginine methyltransferase PRMT1 promotes TBK1 activation through asymmetric arginine methylation[J]. Cell Rep, 2021, 36(12): 109731.

15 He L, Hu Z, Sun Y, et al. PRMT1 is critical to FEN1 expression and drug resistance in lung cancer cells[J]. DNA Repair (Amst), 2020, 95: 102953.

16 Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Muddineni SSNA, et al. Hematopoietic stem cells acquire survival advantage by loss of RUNX1 methylation identified in familial leukemia[J]. Blood, 2020, 136(17): 1919-1932.

17 Dolezal E, Infantino S, Drepper F, et al. The BTG2-PRMT1 module limits pre-B cell expansion by regulating the CDK4-Cyclin-D3 complex[J]. Nat Immunol, 2017, 18(8): 911-920.

18 Shibata Y, Okada M, Miller TC, et al. Knocking out histone methyltransferase PRMT1 leads to stalled tadpole development and lethality in Xenopus tropicalis[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2020, 1864(3): 129482.

19 Hashimoto M, Fukamizu A, Nakagawa T, et al. Roles of protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) in brain development and disease[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2021, 1865(1): 129776.

20 Murata K, Lu W, Hashimoto M, et al. PRMT1 deficiency in mouse juvenile heart induces dilated cardiomyopathy and reveals cryptic alternative splicing products[J]. iScience, 2018, 8: 200-213.

21 Sun Q, Fang L, Tang X, et al. TGF-β upregulated mitochondria mass through the SMAD2/3 → C/EBPβ → PRMT1 signal pathway in primary human lung fibroblasts[J]. J Immunol, 2019, 202(1): 37-47.

22 Kim HJ, Jeong MH, Kim KR, et al. Protein arginine methylation facilitates KCNQ channel-PIP2 interaction leading to seizure suppression[J]. Elife, 2016, 5: e17159.

23 Hofweber M, Hutten S, Bourgeois B, et al. Phase separation of FUS is suppressed by its nuclear import receptor and arginine methylation[J]. Cell, 2018, 173(3): 706-719. e13.

24 Jarrold J, Davies CC. PRMTs and arginine methylation: cancer's best-kept secret?[J]. Trends Mol Med, 2019, 25(11): 993-1009.

25 Benhenda S, Ducroux A, Rivière L, et al. Methyltransferase PRMT1 is a binding partner of HBx and a negative regulator of hepatitis B virus transcription[J]. J Virol, 2013, 87(8): 4360-4371.

26 Duong FH, Christen V, Berke JM, et al. Upregulation of protein phosphatase 2Ac by hepatitis C virus modulates NS3 helicase activity through inhibition of protein arginine methyltransferase 1[J]. J Virol, 2005, 79(24): 15342-15350.

27 Li YJ, Stallcup MR, Lai MM. Hepatitis delta virus antigen is methylated at arginine residues, and methylation regulates subcellular localization and RNA replication[J]. J Virol, 2004, 78(23): 13325-13334.

28 Mowen KA, Tang J, Zhu W, et al. Arginine methylation of STAT1 modulates IFNalpha/beta-induced transcription[J]. Cell, 2001, 104(5): 731-741.

29 Christen V, Duong F, Bernsmeier C, et al. Inhibition of alpha interferon signaling by hepatitis B virus[J]. J Virol, 2007, 81(1): 159-

165.
30 Duong FH, Filipowicz M, Tripodi M, et al. Hepatitis C virus inhibits interferon signaling through up-regulation of protein phosphatase 2A[J]. Gastroenterology, 2004, 126(1): 263-277.
31 Duong FH, Christen V, Lin S, et al. Hepatitis C virus-induced up-regulation of protein phosphatase 2A inhibits histone modification and DNA damage repair[J]. Hepatology, 2010, 51(3): 741-751.
32 Park MJ, Kim DI, Lim SK, et al. Thioredoxin-interacting protein mediates hepatic lipogenesis and inflammation via PRMT1 and PGC-1α regulation *in vitro* and *in vivo*[J]. J Hepatol, 2014, 61(5): 1151-1157.
33 Ma Y, Liu S, Jun H, et al. A critical role for hepatic protein arginine methyltransferase 1 isoform 2 in glycemic control[J]. FASEB J, 2020, 34(11): 14863-14877.
34 Zhang Z, Wen H, Peng B, et al. CDKN2A deregulation in fatty liver disease and its accelerative role in the process of lipogenesis[J]. FASEB J, 2021, 35(4): e21230.
35 Finck BN, Kelly DP. PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease[J]. J Clin Invest, 2006, 116(3): 615-622.
36 Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator[J]. Endocr Rev, 2003, 24(1): 78-90.
37 Choi D, Oh KJ, Han HS, et al. Protein arginine methyltransferase 1 regulates hepatic glucose production in a FoxO1-dependent manner[J]. Hepatology, 2012, 56(4): 1546-1556.
38 Mookerjee RP, Malaki M, Davies NA, et al. Increasing dimethylarginine levels are associated with adverse clinical outcome in severe alcoholic hepatitis[J]. Hepatology, 2007, 45(1): 62-71.
39 Wang W, Zhong GZ, Long KB, et al. Silencing miR-181b-5p upregulates PIAS1 to repress oxidative stress and inflammatory response in rats with alcoholic fatty liver disease through inhibiting PRMT1[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Pt B): 108151.
40 Schonfeld M, Villar MT, Artigues A, et al. Arginine methylation of hepatic hnRNPH suppresses complement activation and systemic inflammation in alcohol-fed mice[J]. Hepatol Commun, 2021, 5(5): 812-829.
41 Zhao J, Adams A, Weinman SA, et al. Hepatocyte PRMT1 protects from alcohol induced liver injury by modulating oxidative stress responses[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 9111.
42 Zhao J, O'Neil M, Schonfeld M, et al. Hepatocellular protein arginine methyltransferase 1 suppresses alcohol-induced hepatocellular carcinoma formation by inhibition of inducible nitric oxide synthase[J]. Hepatol Commun, 2020, 4(6): 790-808.
43 Gou Q, He S, Zhou Z. Protein arginine N-methyltransferase 1 promotes the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma cells[J]. Tumour Biol, 2017, 39(2): 1010428317691419.
44 Ryu JW, Kim SK, Son MY, et al. Novel prognostic marker PRMT1 regulates cell growth via downregulation of CDKN1A in HCC[J]. Oncotarget, 2017, 8(70): 115444-115455.
45 Wei H, Liu Y, Min J, et al. Protein arginine methyltransferase 1 promotes epithelial-mesenchymal transition via TGF-β1/Smad pathway in hepatic carcinoma cells[J]. Neoplasma, 2019, 66(6): 918-929.
46 Zhang XP, Jiang YB, Zhong CQ, et al. PRMT1 promoted HCC growth and metastasis *in vitro* and *in vivo* via activating the STAT3 signalling pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(4): 1643-1654.
47 Tang M, Yang M, Wu G, et al. Epigenetic induction of mitochondrial fission is required for maintenance of liver cancer-initiating cells[J]. Cancer Res, 2021, 81(14): 3835-3848.
48 Zhao J, O'Neil M, Vittal A, et al. PRMT1-dependent macrophage IL-6 production is required for alcohol-induced HCC progression[J]. Gene Expr, 2019, 19(2): 137-150.
49 Schonfeld M, Zhao J, Komatz A, et al. The polymorphism rs975484 in the protein arginine methyltransferase 1 gene modulates expression of immune checkpoint genes in hepatocellular carcinoma[J]. J Biol Chem, 2020, 295(20): 7126-7137.
50 Li B, Liu L, Li X, et al. miR-503 suppresses metastasis of hepatocellular carcinoma cell by targeting PRMT1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 464(4): 982-987.
51 Wang C, Jiang H, Jin J, et al. Development of potent type I protein arginine methyltransferase (PRMT) inhibitors of leukemia cell proliferation[J]. J Med Chem, 2017, 60(21): 8888-8905.
52 Fedoriw A, Rajapurkar SR, O'Brien S, et al. Anti-tumor activity of the type I PRMT inhibitor, GSK3368715, synergizes with PRMT5 inhibition through MTAP loss[J]. Cancer Cell, 2019, 36(1): 100-114. e25.
53 Hu G, Yan C, Xie P, et al. PRMT2 accelerates tumorigenesis of hepatocellular carcinoma by activating Bcl2 via histone H3R8 methylation[J]. Exp Cell Res, 2020, 394(2): 112152.
54 Xie Y, Zhou R, Lian F, et al. Virtual screening and biological evaluation of novel small molecular inhibitors against protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1)[J]. Org Biomol Chem, 2014, 12(47): 9665-9673.

（收稿日期：2022-03-10）
（本文编辑：严靖）