

miRNA 在 2 型糖尿病中的研究进展

崔泽方¹, 梁永林^{1,2}, 李 钦^{1,3}, 肖露露¹, 赵小芳³, 张禄璐¹, 关晓文¹

(1. 甘肃中医药大学基础医学院, 甘肃 兰州 730000;

2. 敦煌医学与转化教育部重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

3. 甘肃卫生职业学院中医学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 2 型糖尿病(T2DM)是以血糖异常为主要特征且发病率高的代谢性疾病。miRNA 广泛存在于生物体中,在转录及转录后水平调控基因表达,受环境、遗传和表观遗传因素的调节,具有稳定、广泛的组织特异性表达,且影响 T2DM 的发生、发展。T2DM 以相对胰岛素缺乏和外周组织抵抗为主,越来越多证据表明 miRNA 参与调节胰腺、肝脏、骨骼肌和脂肪的糖代谢,有望成为其生物标志物。本文从 miRNA 的生物发生和功能特性及其在相关组织的研究进展等方面进行综述,深入探讨 miRNA 与糖代谢途径之间的相互作用,以期对 miRNA 在 2 型糖尿病的研究、诊断和治疗提供参考。

关键词: 2 型糖尿病;miRNA;非编码 RNA

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.09.038

文章编号:1006-1959(2023)09-0174-05

Research Progress of miRNA in Type 2 Diabetes Mellitus

CUI Ze-fang¹, LIANG Yong-lin^{1,2}, LI Qin^{1,3}, XIAO Lu-lu¹, ZHAO Xiao-fang³, ZHANG Lu-lu¹, GUAN Xiao-wen¹

(1. School of Basic Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China; China;

2. Dunhuang Key Laboratory of Medicine and Translational Education, Ministry of Education, Lanzhou 730000, Gansu, China;

3. School of Traditional Chinese Medicine, Gansu Health Vocational College, Lanzhou 730000, Gansu, China)

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disease with high morbidity and the main feature of dysglycemia. MicroRNAs are widely present in organisms, regulate gene expression at the transcriptional and post-transcriptional levels, are regulated by environmental, genetic and epigenetic factors, have stable and extensive tissue-specific expression, and affect the occurrence and development of T2DM. T2DM is mainly characterized by relative insulin deficiency and peripheral tissue resistance, and more and more evidences indicate that miRNAs are involved in the regulation of glucose metabolism in the pancreas, liver, skeletal muscle and fat, and are expected to become its biomarkers. This paper reviews the biogenesis and functional properties of miRNAs and their research progress in related tissues, and further discusses the interaction between miRNAs and glucose metabolism pathways, so as to provide references for miRNAs in the research, diagnosis and treatment of type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; miRNA; non-coding RNA

美国糖尿病协会(ADA)指出^[1], 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是以高血糖为主要临床特点,其机制涉及外周胰岛素抵抗和相对(而非绝对)胰岛素缺乏。临床上血糖控制不佳时,会增加 T2DM 在微血管并发症(包括视网膜病、肾病和神经病变等)和大血管并发症(如心脑血管病等)的发生风险^[2],严重影响患者的生活质量。国际糖尿病联合

会(IDF)^[3]发布的最新数据显示,目前全世界 1/10 (10.5%)的成年人患有糖尿病,且预计到 2045 年将增至 7.83 亿(12.2%),寻求防治 T2DM 的方法已迫在眉睫。人类基因组中研究最充分的序列是蛋白质编码基因的序列,如果考虑到非翻译区(untranslated region, UTR),这些基因的编码外显子仅占基因组的 2%^[4]。近期对非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNAs)基础及临床转化的大量研究,极大地改变和补充了中心法则。来自不同基因组区域和 RNA 加工的真核转录产生了不同的 ncRNA 物种目录。同时, ncRNA 根据其片段大小主要分为 miRNA(21~23 nt)、长链非编码 RNA(non-coding RNA, lncRNA, >200 nt)等^[5]。微 RNA(microRNAs, miRNA)是指一种转录,但基本不翻译蛋白质,但在基因表达的表观遗传和转录后调节中发挥重要作用的非编码 RNA。根据其功能特征,miRNA 属于调节 RNA,参与各种生

基金项目:1.2021 年甘肃省高等学校产业支撑计划项目(编号:2021CYZC-03);2.2021 年甘肃省高等学校创新基金项目(编号:2021A-317);3.甘肃省 2015 年人才创新创业项目扶持资金项目(编号:2015-RC-24)

作者简介:崔泽方(1995.7-),女,河南辉县人,硕士研究生,主要从事中医藏象理论及其应用研究

通讯作者:梁永林(1975.1-),男,甘肃兰州人,博士,教授,主要从事中医藏象理论及其应用研究

物过程^[6,7]。近年来研究表明^[8],基因组的非蛋白质编码部分对正常发育、生理和疾病具有至关重要的功能作用。且 miRNA 与胰岛素的分泌与转运,外周组织的胰岛素抵抗等有关,包括肝脏、骨骼肌、脂肪组织。同时,miRNAs 在调节细胞途径和疾病发展中的特异性影响其表达模式,这种表达模式反映在各种体液中,使其成为 T2DM 的理想生物标志物。本文就目前有关调控型 miRNA 与 T2DM 的研究,探讨 miRNA 与 T2DM 间的关系,以期为 T2DM 的诊断和治疗提供新思路。

1 miRNA 的生物发生和功能特性

miRNA 是一类由内源基因编码的微 RNAs(21~23 nt),在人类细胞中多达 2000 个 miRNA,在物种之间保守性较好。miRNA 由转录的发夹环结构加工而成^[9,10],通过与靶标 mRNA 的 3' 端非翻译区(3'-untranslated region,3'-UTR)特异性结合,从而降解靶标信使 RNA 或抑制其翻译过程,从而实现 RNA 沉默以及基因表达的转录后调控^[11]。

哺乳动物的 miRNA 基因组通过 RNA 聚合酶 II (polymerase II) 编码和转录为初级 miRNA 转录物 (pri-miRNA),pri-miRNA 结合蛋白 DGCR8 和 Drosha 形成微处理器复合物进行处理,产生的 pre-miRNA 通过 Exportin5 分子从细胞核转移到胞质中,被核糖核酸蛋白酶 Dicer 识别,并通过其两个哺乳动物辅助因子 TRBP 或 PACT 之一加工形成长度大约 21 nt 的双联 miRNA 分子 (double-stranded RNA,dsRNA)。Argonautes 蛋白 AGO2 与 Dicer 相互作用,双链被解开,剩下的单链作为主要位于靶 mRNA 的 3'-UTR 内的部分互补区域的向导,与 AGO2 和其他蛋白质相互作用形成 RNA 诱导的沉默复合体(RISC)。TNRC6 蛋白的后续结合对所有下游事件中动物靶 mRNA 的翻译抑制或降解起关键作用。TNRC6 与 poly(A)结合蛋白 PABP 的相互作用似乎干扰了 PABP 在蛋白质翻译中的功能,这可能是通过中断 mRNA 的 5'-帽结构和 3'-poly(A)尾之间的相互作用。随后,靶标 mRNA 的降解通过去腺苷酸化和脱帽启动,使 mRNA 可用于外切核糖核酸酶,至此基因沉默^[12-14]。

研究表明^[15],超 60%的 mRNA 在其 3'-UTR 区域含有 miRNA 靶位点,这表明它们存在严格的调控机制,因此参与正常的细胞稳态和疾病状态。现已证实 miRNA 能够靶向多达数百个 mRNA,这表明

miRNA 在 mRNA 调节中作用较为复杂,且存在多个组合模式^[16]。

2 调控型 miRNA 与 T2DM 的关系

T2DM 的发生是胰岛素抵抗与胰岛素分泌不足的双重缺陷共同作用导致的,其机制涉及肝糖异生、炎症、内质网应激和肠道菌群等。而目前相关研究证明 miRNA 多可参与上述机制。越来越多的证据表明^[17],糖尿病患者的血清和(或)血浆中 miRNA 失调,一些特定的 miRNA 在 T2DM 的进展中表达谱发生改变,使这些生物分子可能成为诊断、管理和疾病预后的潜在生物标志物。

2.1 miRNA 参与胰岛 β 细胞的合成与分泌

经典 T2DM 是靶组织中 β 细胞代偿受损和胰岛素抵抗增加的组合^[18]。人体约有 50 万个胰岛细胞,约占胰腺体积的 1%~2%,控制着血糖稳态,而胰岛内的主要细胞类型包括分泌胰高血糖素的 α 细胞和分泌胰岛素的 β 细胞,因此 T2DM 的主要发病机制是血糖期间的胰岛素分泌和低血糖期间的胰高血糖素分泌之间的失衡。研究表明^[19],miRNA 在胰腺 β 细胞的存活、发育、增殖和维持到胰岛素产生和分泌的多个过程中发挥重要功能。因此,胰腺 β 细胞受损是 T2DM 发病机理的核心,而 miRNA 是该过程中的基本调控因素。

胰岛中第一个检测到也是最丰富的 miRNA 是 miR375,通过预测及验证其靶点为 Myotrophin (Mtpn)^[19]。研究表明^[20],miR375 在细胞系和原代啮齿动物细胞中发挥调节细胞增殖、胰岛素生物合成、离子通道活性和胞吐等作用。miR375 需要在细胞中以最佳水平表达,即表达过高或过低都会损害细胞功能,miR375 的过表达导致胞吐减少,从而减少了胰岛素分泌^[21,22];miR375 的缺失导致一种 β 细胞量减少的表型^[22]。miR-29 家族是在小鼠和人类的代谢组织中表达最丰富的 miRNA 之一。Sun Y 等^[23]研究发现,miR-29 通过 miR-29 外泌体以受体相关因子 3 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 3, TRAF3) 依赖的方式促进循环单核细胞和巨噬细胞的招募和激活,促进炎症,从而导致外周胰岛素抵抗;再者 miR-29 通过靶向 Onecut2 和 Syntaxin-1a-(Stx-1a)可以增加细胞胞吐作用。此外,miR-29a/b/c 过表达通过降低抗凋亡蛋白 Mcl-1 水平,从而促进细胞凋亡^[24,25]。另一个与控制胰岛素分泌有关的 miRNA 是 miR-9。研究表明^[26],miR-9 可通过调节

Onecut2、Sirt1、Stxbp1 来抑制胰岛素分泌。miR-9 显示通过靶向转录因子 Onecut2 可以降低葡萄糖刺激的胰岛素分泌(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS),该转录因子抑制颗粒蛋白(一种胰岛细胞吐作用的负调节因子)的表达;在葡萄糖依赖性胰岛素分泌过程中,miR-9 和 Sirt1 蛋白水平在 β 胰岛体内受到积极调节,同时 miR-9 靶向并调节胰岛素分泌细胞中的 Sirt1 表达^[27]。另有研究表明^[28],miR-9 通过直接靶向 Stxbp1 mRNA 的 3'-UTR 来抑制 Stxbp1 的表达,从而负调节胰岛素分泌。

2.2 miRNA 参与胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是指靶细胞中胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降,是 T2DM 相关的主要病理体征^[29]。肝脏和脂肪组织是葡萄糖储存和响应循环胰岛素释放的主要场所,骨骼肌是葡萄糖的主要消耗者。研究表明^[30],miRNA 可以影响外周组织中胰岛素信号下游的酶促反应,以调节葡萄糖的储存和合成。

2.2.1 miRNA 参与肝脏胰岛素抵抗 葡萄糖是主要的循环碳水化合物,必须严格调节其摄取和代谢,以确保能量均衡分配到所有细胞。葡萄糖可以以糖原的形式储存在肝脏之间,通过糖原合成和糖原分解来控制血糖,此过程依赖于胰岛素信号,而肝糖异生的异常激活是 2 型糖尿病空腹高血糖的主要原因。研究表明^[31],miR-21 是肝脏糖异生的关键调控因子,腺病毒介导的 miR-21 过表达降低了小鼠原代肝细胞磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase,PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶($\text{glucose-6-phosphatase}$,G6Pase)的表达,抑制肝脏糖异生。叉头框转录因子 1(forkhead box transcription factor 1,FOXO1)是 miR-21 的一个潜在靶点,沉默 miR-21 增加了 FOXO1 蛋白水平,进而导致 C57BL/6 小鼠高脂饮食喂养 4 周后胰岛素敏感性下降和葡萄糖耐受受损^[32]。miR-802 是与 T2DM 密切相关的另一个 miRNA。miR-802 在人类和肥胖小鼠的肝脏中过度表达,导致胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良。从机制上讲,miR-802 靶向转录因子 HNF1B 的表达,上调 Hnf1b 的两个反应基因 Socs1 和 Socs3,抑制 IRS 蛋白的磷酸化,从而损害胰岛素信号转导^[33,34]。Zheng H 等^[35]通过定量逆转录酶 PCR 和蛋白质印迹测量相关基因和蛋白质的表达水平,结果发现 miR-185-5p 通过靶向 G6Pase 的 3'-非翻译区抑制肝脏糖异生和缓解高血糖,提示 miR-185-5p 可能是治

疗肝脏葡萄糖过量和空腹高血糖的靶点。

2.2.2 miRNA 参与骨骼肌胰岛素抵抗 骨骼肌是胰岛素介导葡萄糖摄取和代谢的主要靶器官之一,是胰岛素抵抗最早且最重要的部位。研究表明^[36,37],胰岛素信号通路转导及线粒体生物合成的损伤与骨骼肌胰岛素抵抗密切相关,当骨骼肌发生胰岛素抵抗时,多种 miRNAs 上调(miR-16、miR-106b、miR-23a、miR-761、miR-135a、Let-7 和 miR-29a)或下调(miR-194、miR-133a、miR-149 和 miR-1)。在 T2DM 同卵双胞胎中的肌肉 miRNA 水平阵列测量表明^[38],T2DM 与骨骼肌中 miR-16 的非遗传下调相关,可能针对胰岛素信号。Talari M 等^[39]研究表明,miR-16 在改善炎症诱导的胰岛素抵抗中发挥着重要作用,异位表达的 miR-16 通过上调 GLUT4 和 MEF2A 增强了骨骼肌成肌细胞中胰岛素刺激的葡萄糖摄取。同时,miR-16 表达可以抑制 TNF- α 、IL-6 和 IFN- β 的产生,最终改善成肌细胞中由胰岛素诱导的葡萄糖摄取^[39]。此外,miR-16 可以调节巨噬细胞极化,提高成肌细胞的胰岛素敏感性。与 miR-16 表达相反,miR-194 通过下调来改善胰岛素抵抗。Latouche C 等^[37]研究发现,miR-194 在糖尿病大鼠模型及糖尿病前期患者中的表达均显著降低达 25%~50%,且 miR-194 参与骨骼肌葡萄糖摄取、糖酵解、糖生成和葡萄糖氧化等多个方面,其机制可能与 AKT、GSK-3 和氧化磷酸化的机制有关。

2.2.3 miRNA 参与脂肪胰岛素抵抗 脂肪组织也直接导致与肥胖相关的其他并发症发生^[40]。与皮下分布的脂肪组织积累相比,腹内脂肪组织的积累与不良代谢特征(胰岛素抵抗、高血压、血脂异常)的相关性更强^[41]。研究表明^[42],白色脂肪组织(white adipose tissue,WAT)是储存甘油三酯的主要部位,并且是重要的内分泌器官,而棕色脂肪组织(brown adipose tissue,BAT)则负责产热,米色脂肪细胞也可以出现在 WAT 仓库中以在某些条件下维持热量产生,BAT 活动增加了全身能量消耗,因此可能对 T2DM 起到保护作用。脂肪组织中 miRNA 主要刺激或抑制脂肪细胞的分化,并调节特定的代谢和内分泌功能^[40]。研究表明^[43],miR-133 直接靶向并负调节 PRDM16,抑制 miR-133 或 Mef2 可以促进前体从 BAT 和 SAT 向成熟棕色脂肪细胞的分化,改善脂诱发性胰岛素抵抗。结合 microRNA 和 mRNA 芯片分析以及生物信息学分析,miR-455 是一种新的棕色脂肪形成调

控因子。Zhang H 等^[44]研究发现,miR-455 通过靶向 HIF1 α 激活 AMPK 的 cyp-1,促进棕色脂肪生成和线粒体生物生成。同时,miR-455 也靶向成脂抑制子 Runx1t1 和 Necdin,诱导过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α ,PGC-1 α) 的表达和磷酸化,启动成脂分化。此外,miR-22 也是白色脂肪生成和棕色脂肪功能的关键调节因子。Lima VM 等^[45]研究发现,miR-22 的缺失减少了肥胖小鼠的白色脂肪生成程序,诱导 WAT 褐变并增强了 BAT 功能。另一项研究表明^[46],miR-22-3p 同型替代抗体 (antagomir)可减少喂食 HFD 的雄性小鼠脂肪量、胰岛素抵抗和肝脂肪变性。

3 总结

miRNA 具有组织特异性,参与 T2DM 的发生、发展,可以阻断功能失调的代谢途径和(或)恢复细胞稳态,在组织细胞和循环血液中稳定表达,可以较早反映相关病变组织的变化。miRNA 通过靶向多个关键基因,抑制相关胰岛素信号通路,有望成为糖尿病患者的早期诊断标志物及监测指标,同时也可能作为一种替代或补充治疗方法。miRNA 抑制剂或模拟物可能与目前临床试验中专门设计用于靶向代谢酶的化合物协同作用,从而改善血糖。但值得注意的是,miRNA 与胰高血糖素信号通路相关研究较少,有待临床进一步探索。总之,miRNA 在 T2DM 的发生、发展过程中起到重要调控作用。因此,深入研究 miRNA 在 T2DM 中的作用机制,可为临床防治 T2DM 提供新思路。

参考文献:

- [1]American Diabetes Association.2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020[J].Diabetes Care,2020,43(Suppl 1):S14-S31.
- [2]DeFronzo RA,Ferrannini E,Groop L,et al.Type 2 diabetes mellitus[J].Nat Rev Dis Primers,2015,1:15019.
- [3]Sun H,Saeedi P,Karuranga S,et al.IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J].Diabetes Res Clin Pract, 2022,183:109119.
- [4]Esteller M.Non-coding RNAs in human disease [J].Nat Rev Genet,2011,12(12):861-874.
- [5]万淑君,孔祥,吕坤.非编码 RNA 与糖尿病血管病变的关系 [J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(5):665-670.
- [6]陈瑶,秦振英,胡幼芳.miRNA 在胰岛素信号传导通路中的

作用研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(3):465-468.

- [7]Chen Q,Meng X,Liao Q,et al.Versatile interactions and bioinformatics analysis of noncoding RNAs [J].Brief Bioinform, 2019,20(5):1781-1794.
- [8]Chi T,Lin J,Wang M,et al.Non-Coding RNA as Biomarkers for Type 2 Diabetes Development and Clinical Management[J].Front Endocrinol (Lausanne),2021,12:630032.
- [9]Lee H,Han S,Kwon CS,et al.Biogenesis and regulation of the let-7 miRNAs and their functional implications[J].Protein Cell, 2016,7(2):100-113.
- [10]Saliminejad K,Khorram KH,Soleymani FS,et al.An overview of microRNAs: Biology,functions,therapeutics,and analysis methods[J].J Cell Physiol,2019,234(5):5451-5465.
- [11]Anastasiadou E,Jacob LS,Slack FJ.Non-coding RNA networks in cancer[J].Nat Rev Cancer,2018,18(1):5-18.
- [12]Hombach S,Kretz M.Non-coding RNAs: Classification,Biology and Functioning[J].Adv Exp Med Biol,2016,937:3-17.
- [13]Jonas S,Izaurralde E.Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing[J].Nat Rev Genet,2015,16(7):421-433.
- [14]Kim CK,Pak TR.miRNA degradation in the mammalian brain[J].Am J Physiol Cell Physiol,2020,319(4):C624-C629.
- [15]Correia DSM,Gjorgjieva M,Dolicka D,et al.Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing [J].Int J Mol Sci, 2019,20(24):6249.
- [16]Hill M,Tran N.Global miRNA to miRNA Interactions: Impacts for miR-21[J].Trends Cell Biol,2021,31(1):3-5.
- [17]Kim M,Zhang X.The Profiling and Role of miRNAs in Diabetes Mellitus[J].J Diabetes Clin Res,2019,1(1):5-23.
- [18]Xu H,Du X,Xu J,et al.Pancreatic beta cell microRNA-26a alleviates type 2 diabetes by improving peripheral insulin sensitivity and preserving beta cell function [J].PLoS Biol,2020,18(2): e3000603.
- [19]Eliasson L,Esguerra J.MicroRNA Networks in Pancreatic Islet Cells:Normal Function and Type 2 Diabetes [J].Diabetes, 2020,69(5):804-812.
- [20]Eliasson L.The small RNA miR-375 - a pancreatic islet abundant miRNA with multiple roles in endocrine beta cell function[J].Mol Cell Endocrinol,2017,456:95-101.
- [21]Poy MN,Hausser J,Trajkovski M,et al.miR-375 maintains normal pancreatic alpha- and beta-cell mass [J].Proc Natl Acad Sci U S A,2009,106(14):5813-5818.
- [22]Latreille M,Herrmanns K,Renwick N,et al.miR-375 gene dosage in pancreatic β -cells: implications for regulation of β -cell mass and biomarker development [J].J Mol Med (Berl),

2015,93(10):1159–1169.

[23]Sun Y,Zhou Y,Shi Y,et al.Expression of miRNA-29 in Pancreatic beta Cells Promotes Inflammation and Diabetes via TRAF3[J].Cell Rep,2021,34(1):108576.

[24]Roggli E,Gattesco S,Caille D,et al.Changes in microRNA expression contribute to pancreatic beta-cell dysfunction in prediabetic NOD mice[J].Diabetes,2012,61(7):1742–1751.

[25]Bagge A,Dahmcke CM,Dalgaard LT.Syntaxin-1a is a direct target of miR-29a in insulin-producing beta-cells[J].Horm Metab Res,2013,45(6):463–466.

[26]Plaisance V,Abderrahmani A,Perret-Menoud V,et al.MicroRNA-9 controls the expression of Granuphilin/Slp4 and the secretory response of insulin-producing cells[J].J Biol Chem,2006,281(37):26932–26942.

[27]Ramachandran D,Roy U,Garg S,et al.Sirt1 and mir-9 expression is regulated during glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic beta-islets[J].FEBS J,2011,278(7):1167–1174.

[28]Hu D,Wang Y,Zhang H,et al.Identification of miR-9 as a negative factor of insulin secretion from beta cells[J].J Physiol Biochem,2018,74(2):291–299.

[29]Estrella IP,Garcia-Solis P,Solis-Sainz JC,et al.Expression of miRNA in obesity and insulin resistance: a review[J].Endokrynol Pol,2021,72(1):73–80.

[30]Agbu P,Carthew RW.MicroRNA-mediated regulation of glucose and lipid metabolism[J].Nat Rev Mol Cell Biol,2021,22(6):425–438.

[31]Luo A,Yan H,Liang J,et al.MicroRNA-21 regulates hepatic glucose metabolism by targeting FOXO1[J].Gene,2017,627:194–201.

[32]Yan C,Chen J,Li M,et al.A decrease in hepatic microRNA-9 expression impairs gluconeogenesis by targeting FOXO1 in obese mice[J].Diabetologia,2016,59(7):1524–1532.

[33]Kornfeld JW,Baitzel C,Konner AC,et al.Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs glucose metabolism through silencing of Hnf1b[J].Nature,2013,494(7435):111–115.

[34]Agbu P,Carthew RW.MicroRNA-mediated regulation of glucose and lipid metabolism[J].Nat Rev Mol Cell Biol,2021,22(6):425–438.

[35]Zheng H,Wan J,Shan Y,et al.MicroRNA-185-5p inhibits hepatic gluconeogenesis and reduces fasting blood glucose levels by suppressing G6Pase[J].Theranostics,2021,11(16):7829–7843.

[36]Zheng LF,Chen PJ,Xiao WH.Roles and mechanism of microRNAs in the regulation of skeletal muscle insulin resistance[J].Acta Physiologica Sinica,2019,71(3):497–504.

[37]Latouche C,Natoli A,Reddy-Luthmoodoo M,et al.MicroRNA-194 Modulates Glucose Metabolism and Its Skeletal Muscle Expression Is Reduced in Diabetes[J].PLoS One,2016,11(5):e155108.

[38]Bork-Jensen J,Scheele C,Christophersen DV,et al.Glucose tolerance is associated with differential expression of microRNAs in skeletal muscle: results from studies of twins with and without type 2 diabetes[J].Diabetologia,2015,58(2):363–373.

[39]Talari M,Kapadia B,Kain V,et al.MicroRNA-16 modulates macrophage polarization leading to improved insulin sensitivity in myoblasts[J].Biochimie,2015,119:16–26.

[40]Arner P,Kulyte A.MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity[J].Nat Rev Endocrinol,2015,11(5):276–288.

[41]Kusninski CM,Bickel PE,Scherer PE.Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes[J].Nat Rev Drug Discov,2016,15(9):639–660.

[42]Brandao BB,Guerra BA,Mori MA.Shortcuts to a functional adipose tissue: The role of small non-coding RNAs[J].Redox Biol,2017,12:82–102.

[43]Kazuki K,Satoru S,Hisakazu N,et al.Erythropoietin (EPO) ameliorates obesity and glucose homeostasis by promoting thermogenesis and endocrine function of classical brown adipose tissue (BAT) in diet-induced obese mice[J].PLoS One,2017,12(3):e0173661.

[44]Zhang H,Guan M,Townsend KL,et al.MicroRNA-455 regulates brown adipogenesis via a novel HIF1an-AMPK-PGC1 α signaling network[J].EMBO Reports,2015,16(10):1378–1393.

[45]Lima VM,Liu J,Brandão BB,et al.miRNA-22 deletion limits white adipose expansion and activates brown fat to attenuate high-fat diet-induced fat mass accumulation[J].Metabolism,2021,117:154723.

[46]Thibonnier M,Esau C,Ghosh S,et al.Metabolic and energetic benefits of microRNA-22 inhibition[J].BMJ Open Diabetes Res Care,2020,8(1):e001478.

收稿日期:2022-07-06;修回日期:2022-08-02

编辑/杜帆