

# MicroRNAs通过调节肝脏糖脂代谢 调控肝脏胰岛素抵抗

魏鸿瞻 钟连超 高炳宏\*

(上海体育学院, 上海 200438)

**摘要** 肝脏糖脂代谢的平衡与稳定对肝脏胰岛素抵抗有重要意义。微小RNAs可通过调节肝脏糖脂代谢, 从而调控肝脏胰岛素抵抗。微小RNA-33a、微小RNA-33b、微小RNA-122、微小RNA-34a、微小RNA-148a-3p以及微小RNA-676可促进脂质合成, 抑制脂质分解, 导致肝脏脂质积累, 诱发肝脏胰岛素抵抗。微小RNA-223与微小RNA-30c可促进脂质分解, 抑制脂质合成, 减少肝脏脂质积累, 改善肝脏胰岛素抵抗。致死因子-7、微小RNA-29、微小RNA-423-5p、微小RNA-802以及微小RNA-155可抑制胰岛素信号途径, 从而抑制肝脏葡萄糖摄取, 促进肝脏糖异生, 导致肝脏胰岛素抵抗。微小RNA-26a与微小RNA-451可抑制肝脏糖异生, 改善肝脏胰岛素抵抗。该文通过研究微小RNAs调控肝脏糖脂代谢的机制, 阐明了微小RNAs调节肝脏胰岛素抵抗的机制, 加深了人们对微小RNAs的认识, 为2型糖尿病的治疗提供了有价值的线索。

**关键词** microRNAs; 胰岛素抵抗; 糖代谢; 脂代谢; 糖尿病

## MicroRNAs Regulate Hepatic Insulin Resistance by Regulating Hepatic Glycolipid Metabolism

WEI Hongzhan, ZHONG Lianchao, GAO Binghong\*

(Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

**Abstract** The balance and stability of liver glucose and lipid metabolism are of great significance to liver insulin resistance. MicroRNAs can regulate liver glucose and lipid metabolism, thereby regulating liver insulin resistance. MicroRNA-33a, microRNA-33b, microRNA-122, microRNA-34a, microRNA-148a-3p and microRNA-676 can promote lipid synthesis, inhibit lipid breakdown, cause liver lipid accumulation and induce liver insulin resistance. MicroRNA-223 and microRNA-30c can promote lipid breakdown, inhibit lipid synthesis, reduce liver lipid accumulation, and improve liver insulin resistance. Lethal factor-7, microRNA-29, microRNA-423-5p, microRNA-802 and microRNA-155 can inhibit the insulin signaling pathway, thereby inhibiting liver glucose uptake, promoting liver gluconeogenesis and causing liver insulin resistance. MicroRNA-26a and microRNA-451 can inhibit liver gluconeogenesis and improve liver insulin resistance. In this article, by studying the mechanism of microRNAs regulation of liver glucose and lipid metabolism, the mechanism of microRNAs regulation of liver insulin resistance was elucidated, deepening people's understanding of microRNAs, and providing valuable clues for the treatment of type 2 diabetes.

**Keywords** microRNAs; insulin resistance; glucose metabolism; lipid metabolism; diabetes

收稿日期: 2019-11-15 接受日期: 2020-02-20

2019年上海体育学院高水平国际化人才培养项目资助的课题

\*通讯作者。Tel: 13817671181, E-mail: gaobinghong@163.com

Received: November 15, 2019 Accepted: February 20, 2020

This work was supported by the Funding for High-Level International Talent Training Project of Shanghai University of Sport

\*Corresponding author. Tel: +86-13817671181, E-mail: gaobinghong@163.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5274>

糖尿病是一种由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷所导致的糖类、脂质等代谢紊乱,以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,并且在糖尿病患者中,2型糖尿病占了大多数。胰岛素抵抗是2型糖尿病的主要特征,其表现为胰岛素作用效率低,导致细胞对葡萄糖耐受不良,从而引起高血糖、高血胰岛素等现象。肝脏是机体糖脂代谢的关键部位,肝脏的胰岛素抵抗对全身胰岛素抵抗有重要影响。

微小RNAs(microRNAs, miRNAs)是一类在各物种间高度保守的非编码RNA。miRNAs通过与其靶mRNA的3'非翻译区配对,进而抑制靶mRNA翻译,实现对基因表达的调控。此外,miRNAs在人的生长发育以及各种代谢过程中起着重要的调控作用。miRNAs也可调控肝脏胰岛素抵抗,但其具体机制尚未完全阐明。肝脏糖脂代谢是影响肝脏胰岛素抵抗的重要因素,因此,本文通过研究miRNAs调控肝脏糖脂代谢的机制,阐明了miRNAs调节肝脏胰岛素抵抗的机制,加深了人们对miRNAs的认识,为2型糖尿病的治疗提供有价值的线索。

## 1 肝脏糖脂代谢与肝脏胰岛素抵抗

### 1.1 肝脏脂代谢与肝脏胰岛素抵抗

胰岛素信号途径IRS-1/PI3K/Akt(insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol kinase/protein kinase B)是胰岛素发挥作用的主要途径<sup>[1]</sup>。胰岛素信号途径受损也是诱发胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的直接原因。损害胰岛素信号途径的原因有许多,其中肝脏糖脂代谢的异常是诱发肝脏胰岛素抵抗的关键因素。研究表明,肝脏脂质代谢异常可引起细胞内脂质积累,导致脂质毒性代谢中间产物堆积,从而损害胰岛素信号途径,其是肝脏和肌肉中诱发胰岛素抵抗的根本原因<sup>[2-3]</sup>。酰基辅酶A合成酶长链(acyl coenzyme A synthase long chain, ACSL)家族蛋白是细胞脂肪酸代谢的必需酶,其可催化长链脂肪酸生成酰基辅酶A。肝脏中丰富的ACSL使脂肪酸大量生成酰基辅酶A,导致大量脂质毒性代谢中间产物堆积,从而诱发肝脏胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>。此外,细胞内脂质积累可激活PKC家族成员蛋白激酶C- $\delta$ (protein kinase C delta, PKC- $\delta$ )和蛋白激酶C- $\theta$ (protein kinase C theta, PKC- $\theta$ ),导致IRS-1磷酸化异常,损害胰岛素信号途径,进一步加重肝脏胰岛素抵抗<sup>[2]</sup>。

### 1.2 肝脏糖代谢与肝脏胰岛素抵抗

引起肝脏胰岛素抵抗的另一个重要因素是肝

脏糖异生水平过高<sup>[5]</sup>。肝脏糖异生的速率主要由3种糖异生限速酶决定:磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1(phosphoenolpyruvate carboxy kinase 1, PCK1)、果糖-1,6-二磷酸酶(fructose 1,6-bisphosphatase, FBP1)和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase catalytic, G6PC)。研究表明,在糖尿病患者以及糖尿病啮齿动物的肝脏中,糖异生相关酶的活性与表达量都显著上升<sup>[6]</sup>。PCK1催化糖异生过程的第一步,其表达受胰高血糖素、糖皮质激素以及胰岛素的调节<sup>[7]</sup>。抑制糖尿病小鼠肝脏PCK1表达后,小鼠血糖、血脂以及胰岛素敏感性都得到了改善,说明抑制肝脏糖异生可改善肝脏胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>。此外,除了糖异生相关酶,转录因子7-样2(transcription factor 7-like 2, TCF7L2)也是促进肝脏糖异生的关键调节因子<sup>[9]</sup>。研究表明,全身敲除或肝脏特异性敲除小鼠TCF7L2后,小鼠血糖水平以及肝脏糖异生水平都得到显著改善。相反,肝脏中TCF7L2过表达将促进肝脏糖异生并导致葡萄糖耐受不良。

这些数据都说明,肝脏糖脂代谢的稳定对维持胰岛素敏感性具有重要意义。此外,影响肝脏糖脂代谢的因素有多种,其中miRNAs对肝脏糖脂代谢的调控具有重要作用。

## 2 miRNAs的合成与作用机制

miRNAs是一类在各物种间高度保守的非编码单链RNA,其链长较短,一般为20~24个核苷酸序列,参与转录后基因表达调控,对机体内多种生长过程及代谢过程有重要作用。人类大部分miRNAs从非编码区(基因间)或蛋白质编码区(基因内)转录<sup>[10]</sup>。但也有部分miRNAs由外显子编码<sup>[11]</sup>。miRNAs的合成分为4步。首先,miRNAs基因通过RNA聚合酶II转录成由300~1 000个碱基组成的初级microRNAs(primary microRNAs, pri-miRNAs),并添加5'帽和3'多聚A尾,形成发夹结构<sup>[12]</sup>。随后,DroshaRNase III内切核酸酶及辅助因子将pri-miRNAs切割成长度为60~70个碱基组成的小发夹RNA,称为前体miRNAs(precursor microRNAs, pre-miRNAs)<sup>[11]</sup>。然后,转运蛋白5将Pre-miRNAs以RanGTP依赖性方式从细胞核转移到细胞质中,通过RNase III Dicer将pre-miRNAs加工成由20~25个碱基组成的双链miRNAs<sup>[13]</sup>。最后,双链miRNAs其中一条链优先与RNA沉默诱导复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)结合,另一条链通常被降解<sup>[14]</sup>,从而使miRNAs具有

与mRNA结合的能力,发挥基因转录后调控作用<sup>[15]</sup>。

miRNAs通过与靶mRNA的3'非翻译区(untranslated region, UTR)碱基配对,从而抑制靶mRNA翻译,起到调控基因表达的作用。此外,单个miRNA可以调控多个mRNA靶标,而多个miRNAs也可调控同一mRNA靶标<sup>[16]</sup>。研究表明,miRNAs有2种作用机制<sup>[17]</sup>。第一种是miRNAs与mRNA完全匹配,miRNAs可直接切割mRNA,使mRNA降解从而抑制靶基因的表达<sup>[18]</sup>。第二种是miRNAs与mRNA不完全匹配,miRNAs通过抑制mRNA翻译或使mRNA去腺苷酸化从而抑制靶基因表达,较多miRNAs属于此结合方式<sup>[18]</sup>。

### 3 miRNAs与2型糖尿病

miRNAs对多种代谢性疾病具有重要调控作用,其对2型糖尿病也有着重要影响,多种miRNAs在2型糖尿病患者中的表达具有显著性差异。研究表明,与非糖尿病患者相比,2型糖尿病患者的循环miR-21、miR-25、miR-146a以及miR-181a表达显著下调<sup>[19]</sup>,而miR-455-5p、miR-454-3p、miR-144-3p以及miR-96-5p表达显著升高,并且这些miRNAs也都可调节胰岛素信号途径或者2型糖尿病相关机制<sup>[20]</sup>。因此,miRNAs与2型糖尿病密切相关,其可作为2型糖尿病的预测生物标志物以及治疗靶点<sup>[21]</sup>。

## 4 miRNAs对肝脏胰岛素抵抗的调控

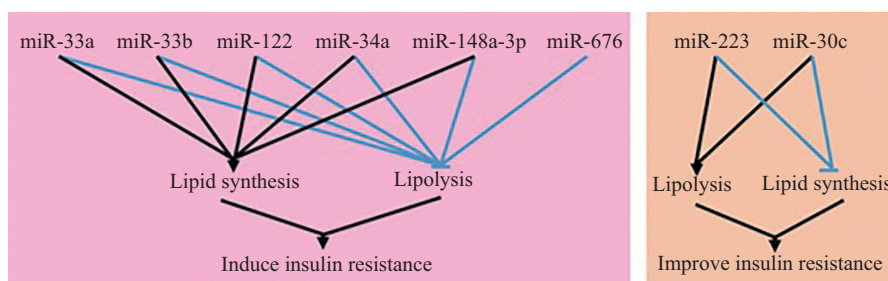
### 4.1 miRNAs通过调控肝脏脂代谢调控肝脏胰岛素抵抗

miRNAs对肝脏脂代谢有着重要的调控作用。

但大多数miRNAs只调节脂质转运过程,而较少参与脂质的清除。脂质代谢的稳定对于保持肝脏胰岛素敏感性具有重要意义。肝脏脂肪的累积超过5%时,易诱发非酒精性脂肪肝,从而易导致2型糖尿病。因此,miRNAs可通过对肝脏脂代谢的调控,从而调控肝脏胰岛素抵抗。miRNAs通过调控肝脏脂代谢调控肝脏胰岛素抵抗的研究进展见图1。

**4.1.1 miR-33a/b** miR-33a和miR-33b是由甾醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)基因内含子编码的miRNA<sup>[22]</sup>,其对肝脏脂代谢有重要调控作用。SREBP1可促进合成脂肪酸、磷脂和甘油三酯的相关基因表达。而SREBP2则促进合成以及摄取胆固醇的相关基因表达<sup>[22]</sup>。近期研究表明,miR-33a与SREBP2协同作用可提高细胞内胆固醇水平<sup>[23]</sup>,从而增加胰岛素抵抗风险。而胰岛素抵抗引起的高胰岛素血症又将促进SREBP1以及miR-33b表达<sup>[24]</sup>,从而导致极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)水平升高以及高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)水平下降,加剧肝脏脂代谢异常<sup>[25]</sup>,进一步加重胰岛素抵抗。研究表明,灵长类动物摄入大量碳水化合物后,肝脏miR-33b表达增加,VLDL水平升高,HDL水平下降<sup>[22]</sup>。而抑制miR-33a和miR-33b后,HDL水平增加,VLDL水平下降<sup>[22]</sup>。这些数据表明,miR-33a和miR-33b与SREBPs协同作用可促进肝脏脂质合成,增加肝脏胰岛素抵抗风险。

但SREBPs并不是miR-33a和miR-33b的直接靶标。研究表明,miR-33a和miR-33b可直接靶向腺苷酸



微小RNA-33a、微小RNA-33b、微小RNA-122、微小RNA-34a以及微小RNA-148a-3p可促进脂质合成,抑制脂质分解,诱发肝脏胰岛素抵抗。微小RNA-676可抑制脂质分解,诱发肝脏胰岛素抵抗。微小RNA-223与微小RNA-30c可促进脂质分解,抑制脂质合成,减少肝脏脂质积累,改善肝脏胰岛素抵抗。

miR-33a, miR-33b, miR-122, miR-34a and miR-148a-3p can promote lipid synthesis, inhibit lipid breakdown and induce liver insulin resistance. miR-676 can inhibit lipid breakdown and induce liver insulin resistance. miR-223 and miR-30c can promote lipid breakdown, inhibit lipid synthesis, reduce liver lipid accumulation, and improve liver insulin resistance.

图1 miRNAs通过调控肝脏脂代谢调控肝脏胰岛素抵抗

Fig.1 miRNAs regulate liver insulin resistance by regulating liver lipid metabolism



活化蛋白激酶 $\alpha 1$ (adenosine monophosphate-activated protein kinase  $\alpha 1$ , AMPK $\alpha 1$ ), 抑制其表达<sup>[26]</sup>。AMPK $\alpha 1$ 可磷酸化SREBPs, 并使其失活<sup>[22]</sup>, 从而实现miR-33a和miR-33b对SREBPs的间接调控。此外, IRS-2也是miR-33的直接靶标<sup>[22]</sup>。在小鼠中, IRS-2可抑制SREBP1表达和活性<sup>[27]</sup>。因此, miR-33a和miR-33b通过靶向AMPK $\alpha 1$ 以及IRS-2从而促进SREBPs的表达。

此外, 在脂质运输过程中, ATP结合转运蛋白A1(ATP-binding cassette transporter, ABCA1)起到了关键作用, 其可促进胆固醇从细胞内流出, 利于HDL形成<sup>[28]</sup>, 从而减轻细胞内脂质堆积。研究表明, ABCA1是miR-33a的直接靶标, 抑制miR-33a后, 肝脏ABCA1表达以及循环HDL水平显著增加<sup>[29]</sup>。因此, miR-33a和miR-33b通过抑制ABCA1表达, 抑制细胞胆固醇排出以及HDL形成, 从而增加肝脏胰岛素抵抗风险。

**4.1.2 miR-122** miR-122是肝脏中的主要miRNA, 也是脂肪从头生成的正调节剂, 占全部肝脏miRNAs表达的70%以上<sup>[30]</sup>。miR-122水平与血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平呈正相关, 并与血浆HDL水平呈负相关, 对肝脏胆固醇和脂肪酸代谢具有重要调控作用<sup>[22]</sup>。研究表明, 胰岛素抵抗患者以及高脂血症患者miR-122水平显著升高<sup>[31]</sup>。抑制小鼠miR-122表达后, 血浆胆固醇水平降低了25%~35%, 血浆VLDL水平降低<sup>[32]</sup>, 同时肝脏脂质合成减少, 脂肪酸氧化增强<sup>[33]</sup>。抑制灵长类动物肝脏miR-122表达后, 血浆胆固醇水平也显著降低<sup>[34]</sup>。此外, 抑制糖尿病小鼠肝脏miR-122表达后, 空腹血糖水平显著降低, 胰岛素敏感性也得到增强<sup>[35]</sup>。这些数据都表明, miR-122可促进肝脏脂质合成, 导致肝脏脂质积累, 增加胰岛素抵抗风险。

对其机制的研究表明, miR-122可促进参与脂质合成和脂蛋白组装的基因表达, 包括3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA还原酶(hydroxymethylglutaryl-CoA reductase, *HMGCR*)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合成酶1(hydroxymethylglutaryl-CoA synthetase, *HMGCS1*)、7-脱氢胆固醇还原酶(dehydrocholesterol reductase 7, *DHCR7*)和微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, *MTP*)等<sup>[36]</sup>。抑制miR-122表达后, 上述基因表达显著降低<sup>[36]</sup>。因此, miR-122可促进脂质合成相关酶表达, 从而增加肝脏胰岛素抵抗风险。

**4.1.3 miR-34a** miR-34a可促进肝脏脂质合成, 对肝脏的脂质代谢有重要调控作用。研究表明, 非酒精性脂肪肝患者<sup>[37]</sup>和2型糖尿病患者<sup>[38]</sup>血浆以及肝脏miR-34a水平明显升高。对其机制的研究表明, miR-34a可直接靶向肝脏中沉默调节酶1(sirtuin 1, SIRT1), 并抑制其表达与活性<sup>[39]</sup>, 从而抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )和肝X受体(liver X receptor, LXR)(胆固醇、脂质和能量稳态的关键调节剂), 促进SREBPs表达<sup>[22]</sup>, 增加肝脏脂质合成。

此外, miR-34a本身表达也会受到SIRT1的调控。研究表明, SIRT1可通过组蛋白去乙酰化直接灭活miR-34a启动子<sup>[22]</sup>。其次, SIRT1可去乙酰化p53(一种miR-34a<sup>[40]</sup>的转录激活因子)并使其失活<sup>[22]</sup>。最后, SIRT1可去乙酰化法尼醇X受体(farnesoid X receptor, FXR)并将其激活, FXR可阻止p53与miR-34a启动子的结合, 从而抑制miR-34a转录<sup>[41]</sup>。因此, SIRT1水平越低, miR-34a表达越高, 反过来再抑制SIRT1, 如此循环, 进一步促进SREBPs表达, 导致肝脏脂质合成大幅增加, 引起肝脏脂质沉积, 易诱发肝脏胰岛素抵抗。

**4.1.4 miR-148a-3p** miR-148a-3p对肝脏的脂质代谢也具有重要调控作用, 其是肝脏脂蛋白代谢的主要调节因子<sup>[42]</sup>, 可促进肝脏脂质合成。研究表明, LDL受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)和ABCA1是miR-148a-3p的直接靶标<sup>[42]</sup>。抑制miR-148a-3p表达后, 肝脏LDLR和ABCA1表达上升, 并显著降低血浆中LDL-胆固醇水平, 增加血浆中HDL-胆固醇水平<sup>[43]</sup>。因此, miR-148a-3p可通过抑制LDLR和ABCA1的表达, 引起肝脏脂质积累, 从而增加胰岛素抵抗风险。

**4.1.5 miR-676** miR-676对肝脏脂质代谢具有重要调控作用。研究表明, db/db小鼠以及高脂饮食诱导的肥胖小鼠肝脏中miR-676表达显著升高<sup>[44]</sup>, 并且, 在促进小鼠肝脏miR-676表达后, 肝脏脂肪酸氧化相关蛋白表达显著下调, 并促进肝脏脂质积累, 上调肝脏炎症水平<sup>[44]</sup>。相反, 抑制db/db小鼠肝脏miR-676表达后, 肝脏脂肪酸氧化相关蛋白质表达显著升高, 并降低肝脏炎症水平<sup>[44]</sup>。因此, 这些数据都表明, miR-676可抑制肝脏脂肪酸氧化相关蛋白, 引起肝脏脂质积累, 并诱导肝脏炎症反应, 从而增加肝脏胰岛素抵抗风险。

4.1.6 miR-223与miR-30c miR-223可在肝脏中表达,其能调节体内胆固醇平衡<sup>[45]</sup>。研究表明,肝脏miR-223可通过抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合成酶1和固醇-C4-甲氧基类酶样蛋白表达来降低胆固醇合成<sup>[35]</sup>,并且,miR-223可直接靶向Sp3<sup>[35]</sup>,而Sp3可抑制ABCA1表达。因此,miR-223还可促进ABCA1表达,从而促进胆固醇流出细胞。此外,miR-223表达还受胆固醇水平的调节,胆固醇水平过低时,miR-223被抑制<sup>[45]</sup>。而当胆固醇水平升高时,miR-223表达增多,从而减少胆固醇合成,有利于维持肝脏脂质平衡,保持肝脏胰岛素敏感性。

miR-30c对肝脏脂质代谢也具有重要调控作用,其能降低肝脏中脂质合成,减少肝脏脂质积累<sup>[35]</sup>。研究表明,miR-30c可抑制MTP表达,从而减少脂质合成和脂蛋白分泌<sup>[35]</sup>。miR-30c过表达还可改善小鼠动脉粥样硬化<sup>[46]</sup>。这些数据都表明,miR-30c对于减少肝脏脂质合成具有重要作用,有利于维持肝脏胰岛素敏感性。

## 4.2 miRNAs通过调控肝脏糖代谢调控肝脏胰岛素抵抗

4.2.1 let-7 let-7对于维持机体血糖稳定具有重要意义。研究表明,let-7过表达小鼠不论是正常饮食还是高脂饮食,都表现出葡萄糖耐受不良以及胰岛素抵抗<sup>[47]</sup>。在肥胖妇女以及高脂饮食的妇女中,let-7水平也显著上升<sup>[47]</sup>。此外,抑制高脂饮食小鼠let-7后,葡萄糖代谢显著改善<sup>[47]</sup>,同时也减弱了对小鼠胰岛素受体的抑制,并减轻肝脏脂质积累<sup>[47]</sup>。这些数据说明,let-7可导致肝脏葡萄糖代谢紊乱,增加肝脏胰岛素抵抗风险。此外,对其机制的研究表明,let-7可直接靶向肝脏中的胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)、胰岛素受体(insulin receptor, INSR)和IRS-2<sup>[47]</sup>,从而抑制肝脏胰岛素信号途径,导致肝脏葡萄糖耐受不良,诱发肝脏胰岛素抵抗。

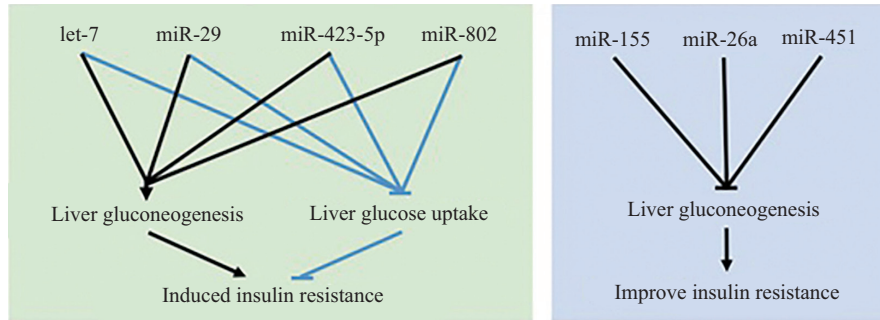
4.2.2 miR-29 miR-29家族有4个成员:miR-29a、miR-29b-1、miR-29b-2和miR-29c。miR-29可抑制胰岛素信号途径,从而抑制肝脏葡萄糖摄取<sup>[47]</sup>。研究表明,miR-29在Zucker糖尿病大鼠脂肪组织和肝脏中显著上调<sup>[48]</sup>。肥胖动物的后代肝脏miR-29表达也增加,胰岛素信号途径活化程度降低<sup>[49]</sup>,说明miR-29水平与胰岛素抵抗关系密切。此外,miR-29还可通过调节叉头盒蛋白A2(forkhead box A2, FOXA2)

表达,从而调节PPAR和HMGCS2表达<sup>[47]</sup>,抑制胰岛素信号途径。因此,miR-29可抑制胰岛素信号途径,从而抑制肝脏葡萄糖摄取,诱发胰岛素抵抗。

4.2.3 miR-423-5p miR-423-5p对肝脏糖代谢以及胰岛素抵抗有重要调控作用。研究表明,序列相似家族3蛋白A(family with sequence similarity 3 member A, FAM3A)可激活Akt,从而抑制糖尿病小鼠肝脏叉头盒蛋白O1(forkhead box O1, FOXO1)活性和脂肪酸合成酶表达,抑制肝脏糖异生和脂质沉积<sup>[50]</sup>。而miR-423-5p可直接靶向FAM3A,并抑制其表达<sup>[50]</sup>,从而增加肝脏胰岛素抵抗风险。此外,在糖尿病患者肝脏中,miR-423-5p表达也显著增加,并且FAM3A表达降低<sup>[51]</sup>,进一步证明,miR-423-5p与肝脏胰岛素抵抗之间的密切关系。另外,miR-423-5p过表达或敲除可增加或降低小鼠肝脏中FOXO1和脂肪酸合成酶表达<sup>[50]</sup>。因此,miR-423-5p可通过靶向FAM3A,抑制Akt活性,从而促进FOXO1-PEPCK/G6Pase途径,促进肝脏糖异生,诱发高血糖及肝脏胰岛素抵抗。

4.2.4 miR-802 miR-802对肝脏糖代谢也具有重要作用。研究表明,肥胖小鼠模型以及肥胖人类受试者的肝脏miR-802表达显著增加<sup>[52]</sup>,并且,miR-802转基因过表达小鼠肝脏的葡萄糖耐量以及胰岛素敏感性都显著降低<sup>[52]</sup>。而降低miR-802表达后,小鼠肝脏葡萄糖耐量以及胰岛素敏感性显著升高<sup>[52]</sup>。此外,Tcf2是miR-802的直接靶标<sup>[52]</sup>。研究表明,抑制肝脏Tcf2表达后,导致肝脏葡萄糖耐量降低,胰岛素信号传导途径受损,并促进肝脏糖异生水平<sup>[52]</sup>。相反,肝脏Tcf2过表达可改善db/db小鼠的糖耐量以及胰岛素敏感性<sup>[52]</sup>。因此,miR-802通过直接抑制Tcf2 mRNA翻译,从而损害肝脏葡萄糖耐量以及胰岛素敏感性,诱发肝脏胰岛素抵抗。

4.2.5 miR-155 miR-155对肝脏糖代谢有重要作用,其可直接靶向PPAR $\gamma$ <sup>[53]</sup>,抑制GLUT4表达,从而降低肝脏葡萄糖摄取<sup>[54]</sup>。研究表明,原代肝细胞miR-155转染后,胰岛素诱导的Akt磷酸化水平降低,肝脏葡萄糖摄取水平降低,肝脏糖异生水平升高,并且PPAR $\gamma$ 表达也降低<sup>[54]</sup>。相反,与野生型小鼠相比,miR-155基因敲除小鼠高脂饮食喂养12周后,肝脏葡萄糖耐量以及胰岛素敏感性都显著升高<sup>[54]</sup>。此外,进一步研究表明,使用PPAR $\gamma$ 激动剂后,miR-155对肝细胞葡萄糖摄取的抑制作用减弱<sup>[54]</sup>。因此,这些数据都说明,miR-155通过直接靶向PPAR $\gamma$ ,从而损



致死因子-7、微小RNA-29、微小RNA-423-5p以及微小RNA-802可抑制胰岛素信号途径,从而抑制肝脏葡萄糖摄取,促进肝脏糖异生,导致肝脏胰岛素抵抗。微小RNA-155、微小RNA-26a与微小RNA-451可抑制肝脏糖异生,改善肝脏胰岛素抵抗。

let-7, miR-29, miR-423-5p and miR-802 can inhibit the insulin signaling pathway, thereby inhibiting liver glucose uptake, promoting liver gluconeogenesis, and leading to liver insulin resistance. miR-155, miR-26a and miR-451 can inhibit gluconeogenesis of the liver and improve liver insulin resistance.

图2 miRNAs通过调控肝脏糖代谢调控肝脏胰岛素抵抗

Fig.2 miRNAs regulate liver insulin resistance by regulating liver glucose metabolism

害胰岛素信号传导,抑制肝脏葡萄糖摄取,诱发肝脏胰岛素抵抗。

**4.2.6 miR-26a** miR-26a在肝脏胰岛素抵抗过程中具有重要作用。研究表明,肥胖小鼠和超重人群肝脏miR-26a表达显著降低<sup>[55]</sup>。而小鼠miR-26a过表达后,改善了高脂饮食诱导的高血胰岛素、高血糖和高血脂,并减弱了胰岛素抵抗<sup>[55]</sup>。此外,敲除小鼠miR-26a后,肝脏葡萄糖摄取减少,脂肪酸合成增加,胰岛素敏感性下降<sup>[55]</sup>,进一步说明,miR-26a具有维持血糖平衡和胰岛素敏感性的作用,并且,肝脏miR-26a Tg小鼠与全身miR-26a Tg小鼠有着相似的抗肥胖抗胰岛素抵抗能力<sup>[55]</sup>,说明miR-26a对维持肝脏胰岛素敏感性有重要作用。

对其机制的研究表明,miR-26a过表达显著降低了调节脂质和葡萄糖代谢的许多关键基因<sup>[55]</sup>。其中调节葡萄糖代谢的PCK1和TCF7L2、胰岛素信号途径的PKC $\delta$ 、PKC $\theta$ 和糖原合成激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )等都是miR-26a的直接靶标<sup>[55]</sup>。PCK1是糖异生限速酶,TCF7L2是WNT信号传导因子,可促进糖异生水平<sup>[9]</sup>。而PKC $\delta$ 、PKC $\theta$ 和GSK3 $\beta$ 可磷酸化IRS蛋白Ser上的残基并抑制其活性,从而减弱胰岛素信号途径<sup>[56]</sup>。因此,miR-26a可通过抑制PCK1和TCF7L2表达,抑制肝脏糖异生,降低血糖,从而改善肝脏胰岛素抵抗。也可通过抑制PKC $\delta$ 、PKC $\theta$ 和GSK3 $\beta$ ,从而活化IRS蛋白,激活胰岛素信号途径,改善肝脏胰岛素抵抗。

**4.2.7 miR-451** miR-451对肝脏糖异生具有重要调控作用。研究表明,糖尿病动物肝脏中miR-451表

达显著降低<sup>[57]</sup>。而促进糖尿病小鼠miR-451表达后,高血糖和高血胰岛素得到显著改善<sup>[57]</sup>。表明,miR-451对血糖以及胰岛素抵抗具有改善作用。对其机制的研究表明,甘油激酶(glycerokinase, Gyk)是miR-451的直接靶标,miR-451可抑制其表达<sup>[57]</sup>。而Gyk是肝脏糖异生的重要调控因子,其可抑制Akt活性,从而激活FOXO1-PEPCK/G6Pase途径<sup>[57]</sup>,促进肝脏糖异生。研究表明,敲除糖尿病小鼠Gyk后,其胰岛素抵抗得到显著改善<sup>[57]</sup>。因此,miR-451可通过抑制Gyk表达,活化Akt水平,从而抑制FOXO1-PEPCK/G6Pase途径,抑制肝脏糖异生,增强肝脏胰岛素敏感性。miRNAs通过调控肝脏糖代谢调控肝脏胰岛素抵抗的研究进展见图2。

## 5 miRNAs可作为2型糖尿病的潜在治疗靶点

总的来说,miRNAs可通过调节肝脏糖脂代谢,进而调控肝脏胰岛素抵抗,调节2型糖尿病。其中,脂代谢方面,miR-33a、miR-33b、miR-122、miR-34a、miR-148a-3p以及miR-676通过促进脂质合成因子表达,抑制脂质分解因子表达,导致肝脏脂质积累,诱发肝脏胰岛素抵抗。而miR-223与miR-30c通过促进脂质分解因子表达,抑制脂质合成因子表达,减少肝脏脂质积累,改善肝脏胰岛素抵抗。糖代谢方面,let-7、miR-29、miR-423-5p、miR-802以及miR-155可抑制胰岛素信号途径,从而抑制肝脏葡萄糖摄取,促进肝脏糖异生,从而导致肝脏胰岛素抵抗。而miR-26a与miR-451则通过抑制肝脏糖异生,降低机体血糖,



改善肝脏胰岛素抵抗。因此, miRNAs通过对肝脏糖脂代谢多方面的调节, 从而调控肝脏胰岛素抵抗, 调节2型糖尿病。此外, 上述多种研究也表明了以miRNAs为靶点的治疗可有效提高糖耐量以及胰岛素敏感性, 从而改善2型糖尿病, 因此, miRNAs可作为2型糖尿病的潜在治疗靶点。

## 6 总结与展望

肝脏糖脂代谢的平衡与稳定对肝脏胰岛素抵抗的发生有重要意义。miRNAs可通过调节肝脏的糖脂代谢, 从而调控肝脏胰岛素抵抗。脂代谢方面, miR-33a、miR-33b、miR-122、miR-34a、miR-148a-3p以及miR-676通过促进脂质合成因子表达, 抑制脂质分解因子表达, 导致肝脏脂质积累, 诱发肝脏胰岛素抵抗。而miR-223与miR-30c通过促进脂质分解因子表达, 抑制脂质合成因子表达, 减少肝脏脂质积累, 改善肝脏胰岛素抵抗。糖代谢方面, let-7、miR-29、miR-423-5p、miR-802以及miR-155可抑制胰岛素信号途径, 从而抑制肝脏葡萄糖摄取, 促进肝脏糖异生, 从而导致肝脏胰岛素抵抗。而miR-26a与miR-451则通过抑制肝脏糖异生, 降低机体血糖, 改善肝脏胰岛素抵抗。因此, miRNAs通过对肝脏糖脂代谢多方面的调节, 从而调控肝脏胰岛素抵抗, 可成为2型糖尿病的潜在治疗靶点。

此外, 由于同一miRNA具有多种靶标, 同一靶标也可能被多种miRNAs作用, 因此可能还存在某些作用机制尚未报道, 并且, 作用于同一靶标的miRNAs之间有没有相互作用关系, 这些问题都需要将来通过进一步的实验研究来解答。

## 参考文献 (References)

- [1] DI M S, IOSSA S, VENDITTI P. Improvement of obesity-linked skeletal muscle insulin resistance by strength and endurance training [J]. *J Endocrinol*, 2017, 234(3): R159-81.
- [2] SAMUEL V T, SHULMAN G I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links [J]. *Cell*, 2012, 148(5): 852-71.
- [3] MOORE D D. Nuclear receptors reverse McGarry's vicious cycle to insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(5): 615-22.
- [4] BU S Y, MASHEK M T, MASHEK D G. Suppression of long chain acyl-CoA synthetase 3 decreases hepatic de novo fatty acid synthesis through decreased transcriptional activity [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(44): 30474.
- [5] LIN H V, ACCILI D. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(1): 9-19.
- [6] LU Y, XIONG X, WANG X, et al. Yin Yang 1 promotes hepatic gluconeogenesis through upregulation of glucocorticoid receptor [J]. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1064-73.
- [7] BEALE E G, HAMMER R E, ANTOINE B, et al. Disregulated glyceroneogenesis: PCK1 as a candidate diabetes and obesity gene [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2004, 15(3): 129-35.
- [8] G MEZVALAD S A G, M NDEZLUCAS A, VIDALALABR A, et al. Pck1 gene silencing in the liver improves glycemia control, insulin sensitivity, and dyslipidemia in db/db mice [J]. *Diabetes*, 2008, 57(8): 2199-210.
- [9] BOJ S F, VAN ES J H, HUCH M, et al. Diabetes risk gene and Wnt effector Tcf7l2/TCF4 controls hepatic response to perinatal and adult metabolic demand [J]. *Cell*, 2012, 151(7): 1595-607.
- [10] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-97.
- [11] DINIZ G P, WANG D Z. Regulation of skeletal muscle by microRNAs [J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(3): 1279-94.
- [12] SAMBANDAN S, AKBALIK G, KOCHEN L, et al. Activity-dependent spatially localized miRNA maturation in neuronal dendrites [J]. *Science*, 2017, 355(6325): 634-7.
- [13] DENNIS C, BRASSET E, SARKAR A, et al. Export of piRNA precursors by EJC triggers assembly of cytoplasmic Yb-body in *Drosophila* [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13739.
- [14] SCHWARZ D S, HUTV GNER G, DU T, et al. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex [J]. *Cell*, 2003, 115(2): 199-208.
- [15] ZHANG S, CHEN N. Regulatory role of microRNAs in muscle atrophy during exercise intervention [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): E405.
- [16] FAN J, KOU X, YANG Y, et al. MicroRNA-regulated proinflammatory cytokines in sarcopenia [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, doi: 10.1155/2016/1438686.
- [17] BRENNECKE J, STARK A, RUSSELL R B, et al. Principles of microRNA-target recognition [J]. *PLoS Biol*, 2005, 3(3): e85.
- [18] QUATTROCELLI M, SAMPAOLESI M. The mesmiRizing complexity of microRNAs for striated muscle tissue engineering [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 88: 37-52.
- [19] LIU Y, MA M, YU J, et al. Decreased serum microRNA-21, microRNA-25, microRNA-146a, and microRNA-181a in autoimmune diabetes: potential biomarkers for diagnosis and possible involvement in pathogenesis [J]. *Int J Endocrinol*, 2019, doi: 10.1155/2019/8406438. eCollection 2019.
- [20] YANG Z M, CHEN L H, HONG M, et al. Serum microRNA profiling and bioinformatics analysis of patients with type 2 diabetes mellitus in a Chinese population [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4): 2143-53.
- [21] SEBASTIANI G, NIGI L, GRIECO G E, et al. Circulating microRNAs and diabetes mellitus: a novel tool for disease prediction, diagnosis, and staging [J]? *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(6): 591-610.
- [22] ROTTIERS V, NÄÄR A M. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 239-50.
- [23] GERIN I, CLERBAUX L A, HAUMONT O, et al. Expression of miR-33 from an SREBP2 intron inhibits cholesterol export and fatty acid oxidation [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(44): 33652.
- [24] DÁVALOS A, GOEDEKE L, SMIBERT P, et al. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin

- signaling [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(22): 9232-7.
- [25] BROWN M S, YE J, GOLDSTEIN J L. Medicine. HDL miR-ed down by SREBP introns [J]. Science, 2010, 328(5985): 1495-6.
- [26] RAYNER K J, ESAU C C, HUSSAIN F N, et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and reduces VLDL triglycerides [J]. Nature, 2011, 478(7369): 404-7.
- [27] TANIGUCHI C M, UEKI K, KAHN C R. Complementary roles of IRS-1 and IRS-2 in the hepatic regulation of metabolism [J]. J Clin Invest, 2005, 115(3): 718.
- [28] DO R, WILLER C J, SCHMIDT E M, et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease [J]. Nat Genet, 2013, 45(11): 1345-52.
- [29] WIJNEN W J, VAN D M I, VAN D O S, et al. Cardiomyocyte-specific miRNA-30c over-expression causes dilated cardiomyopathy [J]. PLoS One, 2014, 9(5): e96290.
- [30] MITCHELL P S, PARKIN R K, KROH E M, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(30): 10513-8.
- [31] WANG R, HONG J, CAO Y, et al. Elevated circulating microRNA-122 is associated with obesity and insulin resistance in young adults [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(3): 291-300.
- [32] TSAI W C, HSU S D, HSU C S, et al. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis [J]. J Clin Invest, 2012, 122(8): 2884-97.
- [33] ESAU C, DAVIS S, MURRAY S F, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by *in vivo* antisense targeting [J]. Cell Metab, 2006, 3(2): 87-98.
- [34] LANFORD R E, HILDEBRANDTERIKSEN E S, PETRI A, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection [J]. Science, 2010, 327(5962): 198-201.
- [35] WILLEIT P, SKROBLIN P, KIECHL S, et al. Liver microRNAs: potential mediators and biomarkers for metabolic and cardiovascular disease [J]. Eur Heart J, 2016, 37(43): 3260-6.
- [36] FERN NDEZHERNANDO C, RAM REZ C M, GOEDEKE L, et al. MicroRNAs in metabolic disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(2): 178-85.
- [37] CERMELLI S, RUGGIERI A, MARRERO J A, et al. Circulating microRNAs in patients with chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease [J]. PLoS One, 2011, 6(8): e23937.
- [38] KONG L, ZHU J, HAN W, et al. Significance of serum microRNAs in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes: a clinical study [J]. Acta Diabetol, 2011, 48(1): 61.
- [39] LEE J, PADHYE A, SHARMA A, et al. A pathway involving farnesoid X receptor and small heterodimer partner positively regulates hepatic sirtuin 1 levels via microRNA-34a inhibition. [J]. J Biol Chem, 2010, 285(17): 12604-11.
- [40] CHANG T C, WENTZEL E A, KENT O A, et al. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis [J]. Mol Cell, 2007, 26(5): 745-52.
- [41] KEMPER J K, XIAO Z, PONUGOTI B, et al. FXR acetylation is normally dynamically regulated by p300 and SIRT1 but constitutively elevated in metabolic disease states [J]. Cell Metab, 2009, 10(5): 392-404.
- [42] GOEDEKE L, ROTLLAN N, CANFR NDUQUE A, et al. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels [J]. Nat Med, 2015, 21(11): 1280-9.
- [43] WAGSCHAL A, NAJAFISHOUSHTARI S H, WANG L, et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis [J]. Nat Med, 2015, 21(11): 1290-7.
- [44] AWAZAWA M, GABEL P, TSAOUSIDOU E, et al. A microRNA screen reveals that elevated hepatic ectodysplasin A expression contributes to obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle [J]. Nat Med, 2017, 23(12): 1466-73.
- [45] VICKERS K C, LANDSTREET S R, LEVIN M G, et al. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(40): 14518-23.
- [46] SOH J, IQBAL J, QUEIROZ J, et al. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion [J]. Nat Med, 2013, 19(7): 892-900.
- [47] DEIULIIS J A. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics [J]. Int J Obes, 2015, 40(1): 88-101.
- [48] KURTZ C L, PECK B C, FANNIN E E, et al. MicroRNA-29 fine-tunes the expression of key FOXA2-activated lipid metabolism genes and is dysregulated in animal models of insulin resistance and diabetes [J]. Diabetes, 2014, 63(9): 3141-8.
- [49] NICHOLAS L M, RATTANATRAY L, MACLAUGHLIN S M, et al. Differential effects of maternal obesity and weight loss in the periconceptional period on the epigenetic regulation of hepatic insulin-signaling pathways in the offspring [J]. FASEB J, 2013, 27(9): 3786-96.
- [50] YANG W L, WANG J P, CHEN Z Z, et al. NFE2 induces miR-423-5p to promote gluconeogenesis and hyperglycemia by repressing hepatic FAM3A-ATP-Akt pathway [J]. Diabetes, 2017, 66(7): 1819.
- [51] WANG C J, CHI Y J, LI J, et al. FAM3A activates PI3K p110 $\alpha$ /Akt signaling to ameliorate hepatic gluconeogenesis and lipogenesis [J]. Hepatology, 2014, 59(5): 1779-90.
- [52] KORNFELD J W, BAITZEL C, KONNER A C, et al. Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs glucose metabolism through silencing of Hnf1b [J]. Nature, 2013, 494(7435): 111-5.
- [53] CHEN Y, SIEGEL F, KIPSCHULL S, et al. miR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit [J]. Nat Commun, 2013, 4: 1769.
- [54] YING W, RIOPEL M, BANDYOPADHYAY G, et al. Adipose tissue macrophage-derived exosomal miRNAs can modulate *in vivo* and *in vitro* insulin sensitivity [J]. Cell, 2017, 171(2): 372-84.e12.
- [55] FU X, DONG B, TIAN Y, et al. MicroRNA-26a regulates insulin sensitivity and metabolism of glucose and lipids [J]. J Clin Invest, 2015, 125(6): 2497-509.
- [56] JOHNSON A M, OLEFSKY J M. The origins and drivers of insulin resistance [J]. Cell, 2013, 152(4): 673-84.
- [57] ZHUO S, YANG M, ZHAO Y, et al. MicroRNA-451 negatively regulates hepatic glucose production and glucose homeostasis by targeting glycerol kinase mediated gluconeogenesis [J]. Diabetes, 2016, 65(11): 3276.