

2 型糖尿病不同糖耐量模式相关 miRNA 研究进展^{*}

臧素纲¹, 韩 霜¹, 陈 鑫¹综述, 周玉贵^{1△}, 汪小莺^{2△}审校(1. 南通大学附属东台医院检验科, 江苏东台 224200; 2. 南通大学医学院免疫学教研室, 江苏南通 226001)

【关键词】 微小 RNA; 糖耐量模式; 2 型糖尿病; 胰岛素分泌; 胰岛素抵抗

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 19. 062 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)19-2957-03

在糖调节受损或糖尿病阶段, 2 型糖尿病(T2DM)患者的糖耐量都可能存在单纯空腹血糖受损(i-IFG)和(或)单纯糖耐量受损, 表现为单纯空腹血糖升高(IFH), 或单纯糖负荷后血糖升高(IPH), 或二者同时升高(IFH/IPH) 3 种不同状态^[1-2]。i-IFG 主要是因为肝脏胰岛素敏感性下降、肝脏糖生成增加、早期胰岛素分泌不足及胰高血糖素分泌增加; 单纯糖耐量受损(i-IGT)主要是由于外周胰岛素抵抗, 进展性胰岛 β 细胞功能丧失及葡萄糖依赖的促胰岛素多肽分泌减少和胰高血糖素分泌增加^[3-4]。

微小 RNA(miRNA)是一类非编码蛋白质、长度为 20~24 个核苷酸、可调节基因表达的小分子 RNA。miRNA 在胰岛 β 细胞分化、发育、胰岛素合成与分泌中发挥重要调节作用^[5-7], 可以在胰岛素靶器官调节胰岛素的敏感性和靶器官物质及能量代谢, 与胰岛素抵抗密切相关^[8-11]。

胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗是 T2DM 发病机制的两个要素^[12], 是 T2DM 患者出现不同糖耐量模式的主要原因。有证据表明 T2DM 胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗可以受到 miRNA 在分子水平上的调节, 因此不同糖耐量模式的出现本质上与 miRNA 的调控有关。本文就 miRNA 与 T2DM 不同糖耐量模式的相关研究进展作一综述。

1 生理条件下血糖水平的调节

健康人的血糖在神经、体液和激素的调节下可以保持相对稳定的水平, 其中胰岛素和胰高血糖素是调节血糖代谢最主要的两种激素, 胰岛素是体内唯一的可使葡萄糖降低的激素。生理性胰岛素的分泌有两种模式: 持续性基础分泌保持空腹状态下葡萄糖的产生和利用相平衡; 进餐后胰岛素的分泌迅速增加使血糖水平维持在一定范围内^[12]。胰岛 β 细胞对血糖水平的变化十分敏感, 在高血糖的刺激下, 胰岛素的分泌表现为两个时相的特征性变化, 先是在 1 min 内出现胰岛素分泌的脉冲峰, 随之降至基础水平; 随着高血糖的持续刺激, 10 min 后又逐渐升高到高峰, 正常个体可持续大约数小时^[13]。

各种病理生理事件, 如肥胖、妊娠和应激都可以降低胰岛素对肝、脂肪组织和肌肉等靶组织的敏感性, 导致了相应靶组织出现胰岛素抵抗状态, 机体通过增加胰岛素分泌来代偿胰岛素抵抗, 同时高血糖和高胰岛素血症又会加重靶器官的胰岛素抵抗, 当这种机制失代偿时, 就会产生长期的慢性高血糖状态, 进而发展至 T2DM 阶段^[14]。

2 miRNA 与胰岛素分泌

2004 年, 美国洛克菲大学的 Poy 等^[15]研究发现, miR-375

是胰岛组织特异性表达的 miRNA, 可以调节胰岛素的分泌。miR-375 是通过负调控其靶蛋白 Myotrophin 的合成抑制胰岛素的分泌。2008 年, El Ouaamari 等^[16]发现另一个调控靶点是 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(PDK1), 高表达的 miR-375 可使 PDK1 蛋白水平下降, 继而降低葡萄糖刺激的胰岛素基因表达和 DNA 的合成。Joglekar 等^[17]在敲除 miR-375 的小鼠模型中发现胰岛细胞数量减少和高血糖血症, 表明 miR-375 可能直接或间接地起到了刺激胰岛生长发育的作用。miR-375 可以通过靶蛋白负调控胰岛素的合成和分泌, 同时也可以促进胰岛的生长和发育。

据现有的报导发现还有一些 miRNAs 可以参加胰岛素分泌的分子水平精细调控, 如 miR-9 的增加可以抑制 Granuphilin 的表达, 通过靶向转录因子 Onecut2 导致胰岛素分泌对刺激物反应的缺陷。miR-96 的富表达对 Granuphilin 的表达和胰岛素的分泌有与 miR-9 相似的影响, 但是 miR-96 不是作用于 Onecut2, 而是作用于 Noc2 使其表达下降, 后者是与胰岛素胞外分泌有关的 Rab GTP 酶的效应器^[18]。在类似的研究中发现高表达的 miR-124a 可在分子水平调节胰岛素的分泌。

3 miRNA 与 i-IFG

i-IFG 主要是因为肝脏胰岛素抵抗、糖的生成增加, β 细胞胰岛素基础分泌缺陷或胰高血糖素合成增加, 因此, 可以调节胰岛素分泌的 miRNA 都可以影响空腹血糖水平, 同时与肝脏胰岛素抵抗及脂肪肝形成相关的 miRNA 也能直接或间接地参与空腹葡萄糖水平的调控。

Zhou 等^[19]研究发现下调 miR-181a 的水平可以上调去乙酰化酶-1, 又名长寿蛋白-1(SIRT1), 改善肝胰岛素敏感性。miR-181a 通过其在 SIRT1 mRNA 的结合位点结合到 SIRT1 mRNA 的 3'UTR, 在翻译水平上下调 SIRT1 蛋白的丰度。在胰岛素抵抗的肝细胞培养中 miRNA-181a 水平上升, 在糖尿病患者的血清中其水平也是上升的。Herrera 等^[20]在动物模型的研究发现, miR-125a 在鼠 T2DM 模型的肝脏和脂肪组织中高表达, 高表达的 miR-125a 可以影响 MAPK 信号途径的基因, 调节胰岛素信号, 与此相关的靶基因有 Ptgcs2、miRandc 和 Glypican-4, 但暂未发现 miR-125a 直接作用的靶基因。

肝脏高度富含的 4 种 miRNA, 它们分别是 miR-122、miR-148a、miR-192 和 miR-194, 其中 miR-122 是肝脏内最丰富的 miRNA。有小鼠试验中, 抑制 miR-122 可以降低血浆胆固醇, 还可以改善肝细胞的脂肪变性, 与肝胰岛素抵抗有关^[21]。Yang 等^[22]研究发现, miR-122 表达的降低可以导致肝胰岛素

^{*} 基金项目: 江苏省盐城市医学科技发展计划项目(YK20130103)。

[△] 通讯作者, E-mail: 周玉贵, yugui_z@126.com; 汪小莺, wxy@ntu.edu.cn。

抵抗,这一过程是通过 miR-122 表达下调以加强 PTP1B 的去磷酸化作用从而负调节胰岛素信号。在肥胖试验中发现 PTP1B 活力的下降可以改善胰岛素的敏感性,同时也有证据表明 PTP1B 多态性与胰岛素抵抗有关。另外,有研究者发现 miR-126 可以靶向 IRS1 与肝胰岛素信号和胰岛素抵抗有关,IRS1 在 IR 和 T2DM 患者中下降^[23]。

miRNA 可调节胰岛素分泌,影响体内胰岛素的基础水平,也可以调节肝胰岛素的敏感性,导致肝糖的生成增加。这正是出现 i-IPG 的两个主要病因,故可认为 miRNAs 能调控相关靶蛋白从而影响空腹血糖的水平,与 i-IPG 有密切的关系。

4 miRNA 与 i-IGT

i-IGT 的影响因素有很多,以外周胰岛素抵抗,进展性胰岛 β 细胞功能丧失为主要特点。有许多 miRNA 在这一过程发挥重要的调节作用。miR-29 存在于脂肪组织和肌肉等外周组织中,miR-29 高表达可导致胰岛素抵抗,高血糖和高胰岛素血症可刺激 miR-29 的产生^[24]。Kurtz 等^[25]研究发现在糖尿病及胰岛素抵抗患者中 miR-29 会异常表达,miR-29 作用于通过 FOXA2 激活的脂代谢基因,包括 PPARGC1A、HMGCS2 和 ABHD5 等基因,在代谢综合征中发挥重要的调节作用。

Fred 等^[26]进行实验发现,miR-133a 可靶向 PTB 蛋白,在人胰岛细胞内 miR-133a 的表达可由高血糖诱导升高,从而降低 PTB 蛋白水平,同时胰岛素生物合成速率下降。实验表明,miR-133a 的抑制物可以消除高血糖对 PTB 蛋白水平的影响。T2DM 患者中由胰岛素介导的下调 miR-133a 表达水平的调控被削弱,miR-133a 在肌肉组织中富表达,在心肌细胞中表达也会增加。肌肉组织中 miR-133a 靶向解偶联蛋白-2(UCP-2),使 UCP-2 水平下调。研究发现 miR-124a 还在神经细胞中高表达,也可以靶向 PTB 蛋白。在胰岛素生成细胞中 miR-124a 直接靶向分泌小泡蛋白 Rab27A 和 FOXA2,能改变胰岛 β 细胞的分化,调节胰岛素释放和葡萄糖代谢。小鼠 β 细胞系实验中发现高葡萄糖浓度上调了 miR-124a 的表达,miR-124a 对小岛细胞产生负调节作用。

研究发现,由肥胖诱导 miR-143 富表达可以靶向 ORP8 负调节胰岛素刺激的 AKT 信号,与胰岛素抵抗有关^[27]。Trajkovski 等^[28]进行动物实验发现 miR-103/107 可以调节胰岛素的敏感性,沉默 miR-103/107 可以改善糖稳态和胰岛素敏感性,miR-103/107 被抑制后可以使 Caveolin-1 上调,继而提高胰岛素信号,降低脂肪组织的尺寸,增加胰岛素刺激的糖摄取。miR-103/107 是通过 Caveolin-1 作为靶基因,调节胰岛素受体并可导致胰岛素抵抗^[29]。Wilfred 等^[30]深入研究发现,miR-103/107 位于 PANK 基因,可以协助 PANK 基因调节细胞内乙酰辅酶 A 和脂质水平。

由此可见,miRNA 可以调节外周靶器官胰岛素的敏感性,影响胰岛素在靶器官的效应,与形成外周胰岛素抵抗有关。外周胰岛素抵抗是 i-IGT 主要原因,因此 miRNAs 在 i-IGT 发生、进展中可发挥分子水平上的调节作用。

5 miRNA 与 IFG/IGT

T2DM 患者最终可出现 IFG/IGT 模式,在遗传因素和环境因素共同影响下,结果是胰岛素抵抗和胰岛素分泌相对不足逐步发展为胰岛素抵抗和胰岛素分泌绝对不足。这一过程与 miRNA 对 i-IFG 或 i-IGT 的调节机制不同,可能多个 miRNAs 可能对 IFG/IGT 模式同时发挥了调节作用,并且调节机制更

复杂。需指出的是,miR-103、miR-125a 对肝胰岛素抵抗和外周胰岛素抵抗都有调控作用,对 IFG/IGT 模式可能具有更为重要的意义,有待于今后的研究进一步阐述。

6 小 结

糖尿病的发病机制十分复杂,并不完全为人们所了解。T2DM 患者糖耐量有 3 种不同模式,在一定程度上与体内胰岛素分泌的质和量、胰岛素在靶器官发挥效应有密切的联系。多个研究证实,miRNAs 在胰岛素生物合成与分泌及靶组织中发挥效应过程中可发挥基因水平上的调节作用或出现特征性的表达及表达量变化,与胰岛素抵抗的形成有关。随着相关 miRNA 的研究不断深入,检测方法的不断成熟和标准化及临床应用,miRNAs 可望成为 T2DM 不同糖耐量模式鉴别诊断的依据,同时也有望成为 T2DM 治疗的新靶点,使得分子水平治疗 T2DM 成为可能。

参考文献

- [1] Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia; the current status on definition and intervention[J]. *Diabet Med*, 2002, 19(9): 708-723.
- [2] 田景琰, 王晓, 顾燕云, 等. 单纯空腹高血糖和(或)单纯餐后高血糖型糖尿病的代谢特征[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(1): 37-39.
- [3] Faerch K, Vaag A, Holst JJ, et al. Impaired fasting glycaemia vs impaired glucose tolerance; similar impairment of pancreatic alpha and beta cell function but differential roles of incretin hormones and insulin action[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(5): 853-861.
- [4] Faerch K, Borch JK, Holst JJ, et al. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance; does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1714-1723.
- [5] Williams MD, Mitchell GM. MicroRNAs in insulin resistance and obesity[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012: 484696.
- [6] De Yébenes VG, Bartolomé-Izquierdo N, Ramiro AR. Regulation of B-cell development and function by microRNAs[J]. *Immunol Rev*, 2013, 253(1): 25-39.
- [7] Plaisance V, Waeber G, Regazzi R, et al. Role of microRNAs in islet beta-cell compensation and failure during diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 618652.
- [8] Hamar P. Role of regulatory microRNAs in type 2 diabetes mellitus-related inflammation[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2012, 22(5): 289-294.
- [9] Herrera BM, Lockstone HE, Taylor JM, et al. Global microRNA expression profiles in insulin target tissues in a spontaneous rat model of type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(6): 1099-1109.
- [10] Chakraborty C, Priya D, Bandyopadhyay S. miRNAs in insulin resistance and diabetes-associated pancreatic cancer; the 'minute and miracle' molecule moving as a moni-

- tor in the 'genomic galaxy' [J]. *Curr Drug Targets*, 2013, 14(10):1110-1117.
- [11] Gallagher IJ, Scheele C, Keller P, et al. Integration of microRNA changes in vivo identifies novel molecular features of muscle insulin resistance in type 2 diabetes [J]. *Genome Med*, 2010, 2(2):9.
- [12] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 770-798.
- [13] 朱大年, 吴博威, 樊小力. 生理学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 363-368.
- [14] Guay C, Roggli E, Nesca V, et al. Diabetes mellitus, a microRNA-related disease [J]. *Transl Res*, 2011, 157(4): 253-264.
- [15] Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion [J]. *Nature*, 2004, 432(7014): 226-230.
- [16] El Ouaamari A, Baroukh N, Martens GA, et al. miR-375 targets 3'-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and regulates glucose-induced biological responses in pancreatic beta-cells [J]. *Diabetes*, 2008, 57(10): 2708-2717.
- [17] Joglekar MV, Joglekar VM, Hardikar AA. Expression of islet-specific microRNAs during human pancreatic development [J]. *Gene Expr Patterns*, 2009, 9(2): 109-113.
- [18] Huang B, Qin W, Zhao B, et al. MicroRNA expression profiling in diabetic GK rat model [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2009, 41: 472-477.
- [19] Zhou B, Li C, Qi W, et al. Downregulation of miR-181a upregulates sirtuin-1 (SIRT1) and improves hepatic insulin sensitivity [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(7): 2032-2043.
- [20] Herrera BM, Lockstone HE, Taylor JM, et al. MicroRNA-125a is over-expressed in insulin target tissues in a spontaneous rat model of type 2 diabetes [J]. *BMC Med Genomics*, 2009, 2: 54.
- [21] Chang J, Nicolas E, Marks D, et al. miR-122, a mammalian liver-specific microRNA, is processed from hcr mRNA and may downregulate the high affinity cationic amino acid transporter CAT-1 [J]. *RNA Biol*, 2004, 1: 106-113.
- [22] Yang YM, Seo SY, Kim TH, et al. Decrease of microRNA-122 causes hepatic insulin resistance by inducing protein tyrosine phosphatase 1B, which is reversed by licorice flavonoid [J]. *Hepatology*, 2012, 56(6): 2209-2220.
- [23] Ryu HS, Park SY, Ma D, et al. The induction of microRNA targeting IRS-1 is involved in the development of insulin resistance under conditions of mitochondrial dysfunction in hepatocytes [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e17343.
- [24] Fernandez-Valverde SL, Taft RJ, Mattick JS. MicroRNAs in β -cell biology, insulin resistance, diabetes and its complications [J]. *Diabetes*, 2011, 60(7): 1825-1831.
- [25] Kurtz CL, Peck BC, Fannin EE, 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): 3141-3148.
- [26] Fred RG, Bang-Berthelsen CH, Mandrup-Poulsen T, et al. High glucose suppresses human islet insulin biosynthesis by inducing miR-133a leading to decreased polypyrimidine tract binding protein-expression [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10843.
- [27] Jordan SD, Krüger M, Willmes DM, et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism [J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(4): 434-446.
- [28] Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2011, 474(7353): 649-653.
- [29] Xu Q, Yao MX, Chen L. MicroRNAs 103 and 107: potential molecular links between diabetes and cancer [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(13): 2553-2555.
- [30] Wilfred BR, Wang WX, Nelson PT, et al. Energizing miRNA research: a review of the role of miRNAs in lipid metabolism, with a prediction that miR-103/107 regulates human metabolic pathways [J]. *Mol Genet Metab*, 2007, 91(3): 209-217.

(收稿日期: 2015-02-25 修回日期: 2015-06-15)

• 综 述 •

微小 RNA 在急性心肌梗死中调控作用的研究进展*

彭兰芬¹, 陈载鑫¹, 张少丰¹, 辛培建² 综述, 朱振宇^{2△} 审校 (1. 广东医学院附属厚街医院检验医学中心, 广东东莞 523945; 2. 中山大学临床检验标准化研究中心, 广州 510080)

【关键词】 微小 RNA; 急性心肌梗死; 生物标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.063 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)19-2959-04

急性心肌梗死 (AMI) 是冠心病的一种危重临床类型, 其进展迅速, 后果严重。如果在数小时内得不到明确诊断及适当的

* 基金项目: 广东省东莞市科技局重点课题资助项目 (2012105102030)。

△ 通讯作者, E-mail: zhuzheny@mail.sysu.edu.cn。