郭入嫣,韩宇博,邹国良,等. miRNAs 在代谢综合征中的作用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(8): 133-138.
Guo RY, Han YB, Zou GL, et al. Research progress on the regulatory role of miRNAs in metabolic syndrome [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(8): 133-138.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.08.018

miRNAs 在代谢综合征中的作用研究进展

郭入嫣[1],韩宇博[2],邹国良[2],隋艳波[2],王　钰[1],刘　莉[2*]

(1.黑龙江中医药大学第一临床医学院,哈尔滨　150040;2.黑龙江中医药大学附属第一医院心血管科,哈尔滨　150040)

【摘要】 代谢综合征(metabolic syndrome,MS)聚集了多种代谢紊乱状态,直接增加肥胖、2 型糖尿病和心血管疾病的风险。MS 的发病率在全球范围内不断上升,其死亡率和经济负担也逐年增加。miRNAs 通过转录调控基因表达水平在各种生物过程中发挥关键作用,其水平的改变与葡萄糖及脂质代谢紊乱密切相关。因此,本文选择一些 MS 相关的 miRNAs,对 miRNAs 介导调控 MS 各组分的作用方面及可能的机制进行综述,以期帮助理解 MS 潜在发病机制,挖掘 miRNAs 作为 MS 生物标志物的潜力,并为治疗 MS 提供新的思路。

【关键词】 代谢综合征;miRNA;肥胖;2 型糖尿病;血脂异常;高血压
【中图分类号】R-33　【文献标识码】A　【文章编号】1671-7856 (2023) 08-0133-06

Research progress on the regulatory role of miRNAs in metabolic syndrome

GUO Ruyan[1], HAN Yubo[2], ZOU Guoliang[2], SUI Yanbo[2], WANG Yu[1], LIU Li[2*]
(1. College of the First Clinical Medical, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China.
2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040)

【Abstract】 Metabolic syndrome (MS) is a group of metabolic disorders that directly increases the risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease. The incidence of MS is rising worldwide, the mortality and economic burden of which are increasing each year. miRNAs play a crucial role in various biological processes by regulating gene expression through transcriptional mechanisms, and alterations of gene expression are associated with glucose and lipid metabolic disorders. Therefore, we selected certain MS-related miRNAs and summarized the roles and possible mechanisms of miRNAs in the regulation of MS components to facilitate understanding the mechanism underlying the MS development, explored the potential of miRNAs as MS biomarkers, and provide new ideas for MS treatment.

【Keywords】 metabolic syndrome; miRNA; obesity; type 2 diabetes mellitus; dyslipidemia; hypertension
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

代谢综合征(metabolic syndrome,MS)被定义为一种多因素疾病,由相互关联的生化、临床、代谢因素组成,包括中心性肥胖、空腹高血糖、高血压和血脂异常,并可进一步引起机体免疫功能和血管改变[1]。MS 是各种疾病逐渐发展的基础,包括心血管疾病、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、卒中等。根据 2018 年中国的调查显示,成年人 MS 的标准化患病率为 24.2%,其中,男性为 24.6%,女性为 23.8%[2]。目前,MS 的全球患病人数超过 10 亿,预计 2040 年全球 MS 患者将增加到

[基金项目]国家自然科学基金项目(82274473,82205060,82074346);黑龙江省博士后经费项目(LBH-Z18253);黑龙江中医药大学校科研基金资目(2019TD01,2019BS02)。
[作者简介]郭入嫣(1995—),女,在读博士研究生,研究方向:中西医结合防治心血管疾病的临床与基础研究。E-mail:1697837903@qq.com
[通信作者]刘莉(1960—),女,博士,主任医师,研究方向:心血管疾病。E-mail:liliu429@163.com

25.68 亿左右[3]。近年来,MS 的患病率不断上升且趋于年轻化,这与高卡路里低纤维的饮食结构和久坐不动的不良习惯有关。除对代谢紊乱各组分药物管理外,目前的治疗方法主要包括饮食及生活方式的改变,但临床上大多数患者依从性较差。肥胖的分子机制和 MS 确切的病理机制尚未完全阐明,但现有研究表明包括 miRNAs 在内的表观遗传学越来越多地参与其中。近几十年来,研究发现 miRNAs 在多种生理和病理过程中发挥重要的调节作用,包括葡萄糖和脂质代谢、食欲调节、巨噬细胞活化、脂肪细胞分化等,并被提议作为疾病诊断、预后和进展的潜在新型生物标志物[4]。因此,本文主要对 miRNAs 在 MS 中的作用研究进展进行综述,包括 miRNA 与 MS 各组分的关系,尤其是 miRNA 介导调控的葡萄糖和脂质代谢方面,以及对可能的作用机制进行阐述。

1 miRNA 概述

miRNA 是小的单链非编码 RNA 分子,包含 19~25 个核苷酸,在基因表达中具有转录和转录后调控的作用[5]。1993 年第一个 miRNA 在秀丽隐杆线虫的蠕虫幼虫中发现,自此,miRNA 在许多其他物种甚至病毒中得到描述。迄今为止,已鉴定出 2654 个人类成熟 miRNA 序列[6]。miRNA 的生物活性通过多种机制受到严格控制,包括 miRNA 多态性的存在、基于表观遗传学的 miRNA 转录控制(组蛋白和 DNA 修饰)以及影响 miRNA 加工、成熟、活性的机制(RNA 编辑)[7]。由于每个 miRNA 都能够调节多个靶基因的表达,每个靶基因也都受到多个 miRNA 的调节,因此当这些分子被卷入信号通路网络中,将会引发更多的分子事件,包括代谢、凋亡、坏死、生长、分化等。

2 miRNA 与 MS 各组分的关系

2.1 miRNA 与肥胖

肥胖是指热量摄入和能量消耗的长期不平衡导致的脂肪过度积累。哺乳动物的脂肪组织主要有两类:白色脂肪组织(white adipose tissue,WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue,BAT)。在细胞水平上,肥胖的特征是 WAT 的过度营养和增生,多余的能量以甘油三酯的形式储存在 WAT 中,而 BAT 则通过非颤抖性发热来使用能量。WAT 包括皮下脂肪组织(subcutaneous adipose tissue,SAT)和内脏脂肪组织(visceral adipose tissue,VAT),虽然脂肪细胞在 SAT 和 VAT 中表现出相似的功能,但后者与异常代谢特征更显著相关,直接导致胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)。因此,脂肪组织被视为能量平衡和葡萄糖稳态的调节器。

miR-17-5p 是 miR-17-92 簇的一员,它通过靶向下调 Rb2/p130 来加速脂肪细胞分化,是胰岛素分泌分子机制的关键调节因子[8]。Ramzan 等[9]的研究回归模型显示,miR-17-5p 是 MS 状态的最强预测因子,并且在 MS 受试者中表达显著下调,不受性别影响。这与 Heneghan 等[10]得出的结论一致,他们发现肥胖受试者中 miR-17-5p 表达下调,并且与体重指数(body mass index,BMI)呈负相关。这些研究结果表明 miR-17-5p 在中心性肥胖增加中可能发挥作用,中心性肥胖是 MS 进展的一个主要因素。

miR-26 家族是脂肪细胞发育的关键参与者,Acharya 等[11]研究发现 miR-26 通过靶向 Fbxl19 抑制脂肪祖细胞(adipose progenitor cells,APCs)分化和脂肪产生,是 APC 分化和脂肪组织质量的主要调控因子。Zeng 等[12]通过对 miR-26a 过表达小鼠的研究发现,miR-26a 在脂肪中特异性高表达约 4 倍;miR-26a 过表达导致内脏脂肪量和血脂水平降低,而 WAT 褐变、脂肪生成和脂肪分解没有任何变化。这对于控制脂肪分布是非常有意义的,因为 miR-26a 过表达仅减少内脏脂肪垫但不减少皮下脂肪垫或 BAT,这意味着 miR-26a 可以作为一种工具来操纵“坏”脂肪的特异性减少,非常有助于 MS 及 T2DM 的治疗。

miR-27a 在糖尿病前期和 T2DM 肥胖患者的血清中高水平表达,参与多种生理病理途径,如巨噬细胞极化、脂肪生成和炎症因子的产生。最近的研究表明,肥胖儿童血清 miR-27a 水平与肥胖及 IR 呈正相关,肥胖时,miR-27a 由脂肪细胞以外泌体的形式分泌,然后被骨骼肌吸收,继而靶向小鼠的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor-γ,PPAR-γ)导致 IR[13]。PPAR-γ 是全身脂代谢和胰岛素敏感性的有效调节剂。Chen 等[14]发现 miR-27a 能直接改变 PPAR-γ 的表达,并进一步影响 PI3K/AKT/GLUT-4 通路,从而启动 IR。miR-27a 促进了 MS 患者的 IR,因此调控 miR-27a 的表达可作为治疗 MS 及 T2DM 的一种途径。

在人类中,遗传易感性和肥胖的发生发展有密

切关系,其中一个基因位点已被定位到 2q21.3,这组基因中的乳糖酶基因可帮助人类从牛奶中汲取营养。miR-128-1 广泛表达于脂肪组织、肌肉和肝,它的基因位于 2q21.3 位点中心,在小鼠代谢疾病模型中,miR-128-1 的反义靶向和基因消融导致能量消耗增加,改善了高脂饮食诱导的肥胖,并显著改善糖耐量[15]。由此可见,对于携带 2q21.3 变异的人类,他们的肥胖易感性至少部分是由 miR-128-1 表达增强引起的,因此 miR-128-1 可能是一个有价值的肥胖管理目标。

2.2　miRNA 与高血糖

IR 是 MS 的核心病理基础,当身体发生 IR 时,胰岛 β 细胞分泌大量胰岛素来维持正常的葡萄糖水平,长此以往,最显著的后果是胰岛 β 细胞分泌胰岛素的能力下降,血液中葡萄糖水平升高。

miR-375 是一种参与胰岛形成和发展的分子,具有调节胰岛素分泌的功能。Liu 等[16]研究发现 miR-375 通过靶向肌营养素(myotrophin,Mtpn)和丙酮酸脱氢酶激酶 1(pyruvate dehydrogenase kinase 1,Pdk1)抑制小鼠胰岛 β 细胞分泌胰岛素。此外,miR-375 可调节细胞生长和增殖的基因表达,因此该分子有望成为治疗糖尿病的新靶点。

miR-33 家族有两个成员,分别为 miR-33a 和 miR-33b。miR-33 是由甾醇调节元件结合因子(sterol-regulatory element binding proteins,Srebp)基因编码的内含子 miRNA,在胆固醇外流、脂肪酸代谢和胰岛素信号传导的调节中发挥重要作用。miR-33 通过丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase 1,PCK1)和葡萄糖-6-磷酸(glucose-6-phosphatase catalytic subunit,G6PC)途径影响葡萄糖代谢,还控制 sirtuin 6 和胰岛素受体底物 2(insulin receptor substrate 2,IRS-2)的表达,从而调节血糖水平[17]。Refeat 等[18]研究显示,与健康对照组比较,MS 组血清中 miR-33a 水平显著升高,所有 MS 受试者都患有 T2DM,70%为肥胖(BMI≥30 kg/m^2),他们认为靶向 miR-33a 是未来治疗肥胖和 T2DM 有希望的标志物,miRNA 分析可以帮助评估营养状况,并设计适合肥胖和 T2DM 的治疗策略。最近 Shahouzehi 等[19]研究发现,与非糖尿病患者以及 T2DM 患者相比,糖尿病前期患者中 miR-33 的血清水平显著增加。该研究选择糖尿病前期且未接受药物治疗的个体,因此可排除药物,尤其是外源性胰岛素对 miR-33 表达的干预。众所周知,空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)和糖化血红蛋白用于监测糖尿病的发生和进展,未来 miR-33 可能作为特异性和灵敏度更高的预测 T2DM 的生物标志物。

高度保守的 let-7 家族是经过充分研究的 miRNA 簇之一,let-7 家族成员作为肿瘤抑制因子已被确定与多种疾病有关,包括肺病、肝纤维化、脑血管疾病和癌症[20]。最近 let-7 被证明为重要的代谢调节因子,与葡萄糖稳态和 T2DM 密切相关[21]。研究发现与健康人相比,阿联酋 T2DM 患者血清 let7b-5p 水平升高,并且 let7b-5p 的过度表达会增加胰岛素含量,降低葡糖糖刺激的胰岛素分泌[22]。Frost 等[23]发现在小鼠中,let-7 g 整体和胰腺特异性过表达会导致生长迟缓和糖耐量受损(impaired glucose tolerance,IGT),通过抗 miR 诱导的 let-7 家族整体敲除能对抗肥胖小鼠的 IGT,并且改善血糖水平和 IR。从机制上讲,let-7 在小鼠肌肉中表达,抑制胰岛素/PI3K/mTOR 通路的多种成分,包括胰岛素受体(insulin receptor,INSR)、IRS-2 和胰岛素样生长因子 1 受体(insulin-like growth factor 1,IGF-1R),从而降低胰岛素敏感性。目前关于 let-7 的证据被应用于开发小鼠模型,已在临床前评估这些 miRNA 疗法,未来抗 miR 诱导的 let-7 基因敲除可能是治疗 T2DM 的一种潜在方法。

Avgeris 等[24]分析了 MS 和 T2DM 患者外周血样本的 miRNA,与健康对照组相比,MS 和 T2DM 患者的 miR-24-3p 显著下调,表现出成为 MS 独立预测因子的趋势。在一项描述 T2DM 受试者的特定血浆 miRNA 谱中得出了同样结论,与葡萄糖耐量正常的对照组相比,IGT 或 T2DM 个体的血浆中 miR-24-3p 下调,支持其可能参与 MS 的发病机制[25]。最近的研究揭示在小鼠中,miR-24 通过抵消内质网应激诱导的细胞凋亡,最大限度地保留胰岛 β 细胞团,因此未来尝试诱导去分化的胰岛 β 细胞重新分化可能是治疗糖尿病的新思路[26]。除了 T2DM 之外,miR-24-3p 也参与了 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus,T1DM)的发展。在 miRNAs 数据中,miR-24-3p 在 T1DM 患者的血清样本中被解除调控,支持其可能参与疾病的生物学过程;然而与非 T1DM 个体相比,在 T1DM 中发现 miR-24-3p 的水平增加,这提示在 T1DM 和 T2DM 的发病机制中 miRNAs-mRNA 特异性相互作用网络的复杂性[27]。

总而言之,miRNAs 参与了高血糖及 T2DM 的发生和发展,它们在疾病过程中被错误表达,导致

其靶点和葡萄糖稳态的各个步骤被错误调节。未来的挑战是了解这些 miRNAs 错误表达背后的机制,从而抵消这些机制在 MS 及 T2DM 治疗中的作用。

2.3 miRNA 与血脂异常

MS 中的血脂异常是一种血浆甘油三酯(triglyceride,TG)水平升高的状态,与极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein,VLDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)和游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)水平变化相关,能促进动脉粥样硬化的发展。

肝不仅是脂蛋白生成的来源,也是体内脂质代谢的主要场所,miR-122 在肝中含量丰富,是人类最早描述的 miRNA 之一。miR-122 调节多种参与肝胆固醇和脂肪酸合成的基因,但它更广泛地用于调控肝细胞特异性基因表达,而不是靶向特定代谢途径[28]。根据一项基于人群的前瞻性 Bruneck 研究显示,miR-122 是一种预测 T2DM 和 MS 风险的分子[29]。在本研究人群中,血清 miR-122 水平与 TG、LDL 和 HDL 呈正相关,并在降胆固醇他汀治疗(阿托伐他汀 10 mg)时显著下降。除此之外,他们在小鼠中应用 miR-122 拮抗剂,发现与脂代谢相关的基因表达下调,如 ATP 柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase,Acly)、微粒体甘油三酯转移蛋白(microsomal triglyceride transfer protein,Mttp)和 Srebp-1。这些结果为 miR-122 在调节血脂谱中的重要作用提供了证据。Chai 等[30]研究发现 miR-122 受转录因子维甲酸相关孤儿受体 α(retinoid acid receptor related orphan receptor, RORα)的调节,FFA 通过激活 RORα 增加小鼠肝 miR-122 的表达,从而诱导肝向血液分泌 miR-122。此外,miR-122 的上调减少了 TG 生物合成,增加了 β-氧化,将脂质积累转化为能量来源,因此 miR-122 可以看作是未来 MS 的治疗靶点。

过去的十几年里,miRNAs 已被确定为 HDL 消化及代谢的关键调节因子,它们不是调节构成 HDL 的载脂蛋白(apolipoprotein,Apo)的合成,而是靶向参与细胞内胆固醇外排的基因,这个过程是由这 ATP 结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporters,ABC)A1 和 ABCG1 介导的[31]。其中,miR-33 的研究最为广泛,用 miR-33 缺陷小鼠巨噬细胞所做的实验表明,miR-33 以 ABCG1 为靶点,并抑制胆固醇外排进入新生的 HDL[32]。Marquart 等[33]发现 miR-33 过表达,肝 X 受体介导的胆固醇外排到 ApoA1 和血清被抑制。在肝细胞中过表达 miR-33,ABCA1 基因和蛋白的表达以及血浆 HDL 水平显著降低,而沉默 miR-33 后水平上调。Price 等[34]研究发现 miR-33a 可以控制 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)α1 的表达,该激酶参与调节脂质代谢,miR-33a 对 AMPKα1 的抑制可能会增加细胞内胆固醇和脂肪酸水平。总之,miR-33 作为一个负反馈回路,在细胞内低胆固醇水平时触发,以抑制胆固醇外流,调节脂蛋白代谢,在控制心血管疾病的发生中发挥着重要作用[35]。

miRNAs 的表达数量性状基因座(expression quantitative trait Loci,eQTL)分析结果表明,在人的肝中,miR-148 启动子区域的 SNPs 与循环中总胆固醇、TG 和 LDL 的变化密切相关[36]。Goedeke 等[37]发现在小鼠中抑制 miR-148a 能够增加肝 LDL 受体的表达,导致血浆 LDL 水平降低,而 miR-148a 在小鼠体内的过表达会下调 ABCA1 基因的表达,从而增加循环 HDL 水平。因此,Goedeke 等[37]认为作为肝 LDL 清除的关键调节因子,miR-148a 是通过直接调节 LDL 受体完成的。然而,最近 Wang 等[38]研究发现 miR-148a 并不影响 LDL 受体转录水平,miR-148a 是通过调节肾素原受体来调节 LDL 受体蛋白的丰度,而不是直接调节 LDL 受体。两种结果差异的原因尚未可知,但未来通过抑制 miR-148a 来改善血清脂质谱具有很大的治疗潜力。

越来越多的研究揭示 miRNAs 在脂质代谢中的关键作用,靶向 miRNA 可以作为一种新的治疗高脂血症的策略,然而,一些 miRNA(如 miR-122 和 miR-33)的长期治疗或基因消融可能引起不良反应,包括肥胖和非酒精性脂肪肝。因此,未来应实施进一步的研究来阐明 miRNAs 在不同细胞类型中的准确作用。

2.4 miRNA 与高血压

在高血压的病理生理过程中,血管氧化应激、炎症及内皮功能障碍起着关键作用,这些共同导致动脉粥样硬化的发展,并受许多 miRNAs 的调节。

miR-1 与内皮功能障碍密切相关,Mondejar-Parreño 等[39]研究表明 miR-1 诱导肺动脉平滑肌细胞(pulmonary arterial smooth muscle cells,PASMC)中活性氧(reactive oxygen species,ROS)产生增加,

超氧化物歧化酶-1、连接蛋白-43、小孔蛋白 2 和 Krüppel 样因子 4(Krüppe-like factor 4,KLF4)的表达减少,导致内皮功能障碍。同时,miR-1 上调可降低电压依赖性钾通道(Kv)1.5 的活性和表达,并且诱导 PASMC 肥大,从而表明 miR-1 在肺动脉高压中的病理生理作用[40]。

Doghish 等[41]将 MS 患者分为高血压组和正常血压组,研究发现与 MS 正常血压组和健康对照组相比,MS 高血压组血清 miR-21-5p 表达上调。此外,miR-21-5p 在 MS 高血压组的表达与收缩压、舒张压呈显著正相关。Cengiz 等[42]发现与健康对照组相比,高血压患者中 miR-21 水平升高,而内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)水平降低。miR-21 与血压和颈动脉内膜中层厚度呈正相关,与 eNOS 水平呈负相关。DNA 编码的细胞色素 B(cytochrome b,CytB)减少,似乎直接导致线粒体 ROS 的增加,有研究显示给予 miR-21 模拟物通过靶向上调心脏线粒体中的 CytB,使自发性高血压大鼠的血压降低、心肌肥厚减轻,笔者认为高血压患者 miR-21 水平升高是代偿机制的一个组成部分[43]。

数据表明高血压的生理病理受到许多 miRNAs 表达水平的影响,未来的重置 miRNA 表达和外源性提供成熟 miRNA 可能是治疗高血压的新型手段。

3　总结与展望

在过去的十几年里,人们发现 miRNAs 介导的基因调控与 MS 调控之间存在着深刻的联系,这些 miRNAs 对葡萄糖和脂质代谢以及 IR 的形成至关重要。尽管 miRNAs 调节 MS 的确切机制还不清楚,但其中涉及了葡萄糖(如 PI3K/AKT)和脂质(如 PPAR-γ)代谢、炎症(如 NF-κB)相关的许多信号通路,以及直接调节活性氧清除酶(如 SOD1)的表达。在诊断方面,未来可以通过绝对定量和 RNA 鉴定来分析 miRNAs,进一步阐明在下游代谢途径中的机制作用,并进行前瞻性设计的大型队列研究,以评估这些 miRNAs 作为早期诊断 MS 的生物标志物的有用性。在治疗方面,未来可以根据 miRNA 在某些代谢器官中的异常表达,使用靶向成熟的 miRNA 序列的反义抑制剂作为一种修复手段来抑制靶基因的过度表达,使用靶向成熟 miRNA 的合成模拟物来恢复 MS 中 miRNA 的下调表达。

参考文献:

[1] Castro-Barquero S, Ruiz-León AM, Sierra-Pérez M, et al. Dietary strategies for metabolic syndrome: a comprehensive review [J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2983.

[2] Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(5): 288-298.

[3] Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome [J]. Curr Hypertens Rep, 2018, 20(2): 12.

[4] Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic [J]. Trends Genet, 2022, 38(6): 613-626.

[5] Pu M, Chen J, Tao Z, et al. Regulatory network of miRNA on its target: coordination between transcriptional and post-transcriptional regulation of gene expression [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3): 441-451.

[6] Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function [J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(D1): D155-D162.

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

[8] Chen R, Xin G, Zhang X. Long non-coding RNA HCP_5 serves as a ceRNA sponging miR-17-5p and miR-27a/b to regulate the pathogenesis of childhood obesity via the MAPK signaling pathway [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(12): 1327-1339.

[9] Ramzan F, D'Souza RF, Durainayagam BR, et al. Circulatory miRNA biomarkers of metabolic syndrome [J]. Acta Diabetol, 2020, 57(2): 203-214.

[10] Heneghan HM, Miller N, McAnena OJ, et al. Differential miRNA expression in omental adipose tissue and in the circulation of obese patients identifies novel metabolic biomarkers [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(5): E846-E850.

[11] Acharya A, Berry DC, Zhang H, et al. miR-26 suppresses adipocyte progenitor differentiation and fat production by targeting *Fbxl*19 [J]. Genes Dev, 2019, 33(19-20): 1367-1380.

[12] Zeng H, Sun W, Ren X, et al. AP2-microRNA-26a overexpression reduces visceral fat mass and blood lipids [J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 528: 111217.

[13] Yu Y, Du H, Wei S, et al. Adipocyte-derived exosomal miR-27a induces insulin resistance in skeletal muscle through repression of PPARγ [J]. Theranostics, 2018, 8(8): 2171-2188.

[14] Chen T, Zhang Y, Liu Y, et al. miR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR-γ-mediated PI3K/AKT signaling [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(18): 7510-7524.

[15] Wang L, Sinnott-Armstrong N, Wagschal A, et al. A microRNA linking human positive selection and metabolic disorders [J]. Cell, 2020, 183(3): 684-701.

[16] Liu Y, Wang Q, Wen J, et al. miR-375: a novel multifunctional regulator [J]. Life Sci, 2021, 275: 119323.

[17] Ramírez CM, Goedeke L, Rotllan N, et al. microRNA 33 regulates glucose metabolism [J]. Mol Cell Biol, 2013, 33

(15): 2891-2902.

[18] Refeat MM, Hassan NA, Ahmad IH, et al. Correlation of circulating miRNA-33a and miRNA-122 with lipid metabolism among Egyptian patients with metabolic syndrome [J]. J Genet Eng Biotechnol, 2021, 19(1): 147.

[19] Shahouzehi B, Eghbalian M, Fallah H, et al. Serum microRNA-33 levels in pre-diabetic and diabetic patients [J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(5): 4121-4128.

[20] Jiang S. A regulator of metabolic reprogramming: microRNA let-7 [J]. Transl Oncol, 2019, 12(7): 1005-1013.

[21] Liang YZ, Li JJ, Xiao HB, et al. Identification of stress-related microRNA biomarkers in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. J Diabetes, 2020, 12(9): 633-644.

[22] Aljaibeji H, Elemam NM, Mohammed AK, et al. Let7b-5p is upregulated in the serum of emirati patients with type 2 diabetes and regulates insulin secretion in INS-1 cells [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2022, 130(1): 22-29.

[23] Frost RJ, Olson EN. Control of glucose homeostasis and insulin sensitivity by the Let-7 family of microRNAs [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(52): 21075-21080.

[24] Avgeris M, Kokkinopoulou I, Maratou E, et al. Blood-based analysis of 84 microRNAs identifies molecules deregulated in individuals with type-2 diabetes, risk factors for the disease or metabolic syndrome [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 164: 108187.

[25] de Candia P, Spinetti G, Specchia C, et al. A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression [J]. PLoS One, 2017, 12(12): e0188980.

[26] Zhu Y, Sun Y, Zhou Y, et al. microRNA-24 promotes pancreatic beta cells toward dedifferentiation to avoid endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. J Mol Cell Biol, 2019, 11(9): 747-760.

[27] Assmann TS, Recamonde-Mendoza M, de Souza BM, et al. microRNA expression profiles and type 1 diabetes mellitus: systematic review and bioinformatic analysis [J]. Endocr Connect, 2017, 6(8): 773-790.

[28] Bhattarai A, Likos EM, Weyman CM, et al. Regulation of cholesterol biosynthesis and lipid metabolism: a microRNA management perspective [J]. Steroids, 2021, 173: 108878.

[29] Willeit P, Skroblin P, Moschen AR, et al. Circulating microRNA-122 is associated with the risk of new-onset metabolic syndrome and type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2017, 66(2): 347-357.

[30] Chai C, Rivkin M, Berkovits L, et al. Metabolic circuit involving free fatty acids, microRNA 122, and triglyceride synthesis in liver and muscle tissues [J]. Gastroenterology, 2017, 153(5): 1404-1415.

[31] Xu Y, Xu Y, Zhu Y, et al. Macrophage miR-34a is a key regulator of cholesterol efflux and atherosclerosis [J]. Mol Ther, 2020, 28(1): 202-216.

[32] Price NL, Rotllan N, Canfrán-Duque A, et al. Genetic dissection of the impact of miR-33a and miR-33b during the progression of atherosclerosis [J]. Cell Rep, 2017, 21(5): 1317-1330.

[33] Marquart TJ, Allen RM, Ory DS, et al. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(27): 12228-12232.

[34] Price NL, Singh AK, Rotllan N, et al. Genetic ablation of miR-33 increases food intake, enhances adipose tissue expansion, and promotes obesity and insulin resistance [J]. Cell Rep, 2018, 22(8): 2133-2145.

[35] Zhang X, Price NL, Fernández-Hernando C. Non-coding RNAs in lipid metabolism [J]. Vasc Pharmacol, 2019, 114: 93-102.

[36] Wang SP, Li W, Li C, et al. Effect of rs4719839 polymorphism on risk of ventilator-associated pneumonia, expression of microRNA-148 and autophagy-related 16-like 1 (ATG16L1) [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(21): 12599-12607.

[37] Goedeke L, Rotllan N, Canfrán-Duque A, et al. microRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels [J]. Nat Med, 2015, 21(11): 1280-1289.

[38] Wang N, He L, Lin H, et al. microRNA-148a regulates low-density lipoprotein metabolism by repressing the (pro) renin receptor [J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0225356.

[39] Mondejar-Parreño G, Callejo M, Barreira B, et al. miR-1 induces endothelial dysfunction in rat pulmonary arteries [J]. J Physiol Biochem, 2019, 75(4): 519-529.

[40] Mondejar-Parreño G, Callejo M, Barreira B, et al. miR-1 is increased in pulmonary hypertension and downregulates Kv1.5 channels in rat pulmonary arteries [J]. J Physiol, 2019, 597(4): 1185-1197.

[41] Doghish AS, Elsisi AM, Amin AI, et al. Circulating miR-148a-5p and miR-21-5p as novel diagnostic biomarkers in adult Egyptian male patients with metabolic syndrome [J]. Can J Diabetes, 2021, 45(7): 614-618.

[42] Cengiz M, Yavuzer S, Kılıçkıran Avcı B, et al. Circulating miR-21 and eNOS in subclinical atherosclerosis in patients with hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2015, 37(8): 643-649.

[43] Li H, Zhang X, Wang F, et al. microRNA-21 lowers blood pressure in spontaneous hypertensive rats by upregulating mitochondrial translation [J]. Circulation, 2016, 134(10): 734-751.

〔收稿日期〕2022-10-29