

微 RNA 在脂代谢相关疾病中的研究进展

余雪婷,徐玉善*

(昆明医科大学第一附属医院内分泌一科,昆明 650032)

中图分类号:R589.2

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2019)01-0017-06

摘要:血脂是机体重要的储能物质,脂代谢异常是糖尿病及心血管疾病发生发展的危险因素,可致肥胖症、血脂异常、非酒精性脂肪性肝病等多种疾病。近年来,脂代谢异常相关疾病的患病率不断上升,传统生活方式干预及药物治疗存在一定局限性。微 RNA(miRNA)是一组很小的非编码基因,可促进或抑制脂肪细胞分化,参与三酰甘油(TG)、胆固醇等的生物合成。miRNA 与肥胖症、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、TG 以及非酒精性脂肪性肝病的相关性可能成为脂代谢异常相关疾病的诊断标志及治疗靶点,为预防及治疗提供新的可能性。

关键词:脂代谢;微 RNA;肥胖症;血脂异常;非酒精性脂肪性肝病

Study on the Role of MicroRNAs in Lipid Metabolic Disorders YU Xuetong, XU Yushan. (*Department One of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China*)

Abstract: Blood lipid is important energy storage material of the body. Abnormal lipid metabolism can cause various diseases, such as obesity, dyslipidemia, and non-alcoholic fatty liver disease, which are risk factors for the occurrence and development of diabetes and cardiovascular diseases. In recent years, the incidence of lipid metabolic disorders has been on the rise. The traditional treatment methods are mainly lifestyle interventions and drug therapy, which have certain limitations. MicroRNAs(miRNAs) are a group of small, non-coding genes that can promote or inhibit the differentiation of adipocytes while participating in the biosynthesis of triacylglycerol(TG), cholesterol, and the like. The correlation of miRNA with obesity, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, TG, and non-alcoholic fatty liver disease suggests that miRNA may be a diagnostic marker and therapeutic target for lipid metabolism disorders and thus provide new possibilities for the prevention and treatment.

Key words: Lipid metabolism; MicroRNA; Obesity; Dyslipidemia; Non-alcoholic fatty liver disease

血脂是机体重要的能量物质之一,主要由血清中的胆固醇、三酰甘油(triacylglycerol,TG)和脂质组成,受遗传、年龄、饮食习惯等因素影响。脂代谢途径的异常可致多种疾病,如血脂异常、超重、肥胖症、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)等。代谢紊乱可加速心血管疾病的发生、发展,提高患者死亡风险,其中脂代谢异常是动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险因素,故积极治疗脂代谢异常可有效预防动脉粥样硬化性心血管疾病^[1]。脂代谢异常发生发展的机制尚不完全清楚,

生活方式干预和药物治疗的效果存在一定局限性,具体有效的治疗方式有待进一步研究。

微 RNA(microRNA,miRNA)是一种很小的(21~22个核苷酸)非编码 RNA,经历一连串生物发生过程,核酸酶剪切加工低级的 miRNA 转录物,变为成熟的 miRNA,之后载入沉默复合物并将其导入靶信使 RNA(messenger RNA,mRNA),导致翻译抑制和 mRNA 降解^[2-3]。miRNA 参与胰岛素分泌、TG 和胆固醇生物合成及氧化应激等代谢通路,目前人类已注释 miRNA 有 2 588 种,它们在循环中性质稳定易检测,与脂代谢异常相关疾病有密切关系^[4-5]。因此,miRNA 可能作为新型生物标志物预测脂代谢相关疾病,并为脂代谢相关疾病的防治带来新的可能。现就 miRNA 在脂代谢相关疾病中的研究进展予以

综述。

1 miRNA 与肥胖症

肥胖症在全球呈快速增长趋势。一项研究分析整理并评估全球成人平均体质指数变化趋势提示,全球年龄标化的体质指数呈不断升高趋势,全球肥胖人口由 1.05 亿增加到 6.41 亿,增长 6 倍^[6]。2012 年我国成年人肥胖率为 11.9%^[7]。肥胖症已成为我国乃至世界患病率极高的疾病,可造成机体严重的代谢紊乱。越来越多的研究表明,miRNA 与肥胖相关,如 miR-935、miR-4772、miR-223、miR-376b 与饮食诱导的肥胖相关;miR-221、miR-28、miR-486 与体质指数、脂肪质量百分比、腰围及区域脂肪分布有关;miR-181a 及 miR-132 被证明是肥胖及其相关疾病的生物标志物^[8-11]。脂肪组织是导致肥胖的病理生理学重要因素,脂肪细胞增殖分化为具有内分泌功能的含脂细胞的能力是决定脂肪组织发育及功能的重要因素。可见,miRNA 在调节复杂脂肪发育过程中起作用,有的 miRNA 在调节脂肪分化时起促进作用,而有的则呈负性调节。

1.1 miRNA 促进脂肪细胞分化 miR-143 是第一个被发现的促进脂肪分化的 miRNA,在人类和小鼠的心脏、肾脏、胸腺中均有表达,在白色脂肪组织中高表达^[12]。Takanabe 等^[13]的研究表明,高脂饮食小鼠 miR-143 的上调与体重增加和肠系膜脂肪重量相关,通过抑制 miR-143 阻止脂肪细胞分化,其机制涉及脂肪细胞分化的标志物,如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 和脂肪型脂肪酸结合蛋白的降低;某些差异调控的 miRNA 起源于已知基因的内含子,如 miR-107、miR-103-1 和 miR-103-2 分别位于泛素激酶 1、3 和 2 的基因中,并在 3T3-L1 脂肪形成过程中与相应的宿主基因共同调节。研究证明,miR-103 和 miR-107 可通过相关途径促进脂肪分化,加速脂肪细胞增殖、生长、发育,导致脂代谢紊乱;在来源于皮下白色脂肪组织的人干细胞中,miR-21 过度表达拮抗转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 信号,从而降低 II 型 TGF- β 受体的蛋白质和 mRNA 水平,增加脂肪生成;纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) 和间变性淋巴瘤激酶 2 (anaplastic lymphoma kinase 2, ALK-2) 协同抗脂肪形成,miR-30c 可通过抑制 PAI-1 和 ALK-2 促进

脂肪细胞分化;当 miR-375 异位过表达时,细胞外信号调节激酶 1/2 磷酸化受到抑制,从而增加脂肪生成;克隆增殖是早期脂肪形成发生的关键因素,克隆扩张受视网膜母细胞瘤基因 (retinoblastoma, Rb) 1 家族的严格控制,哺乳动物 Rb1 基因家族含有 Rb1/p105、Rb1/p107、Rb2/p130, 研究证实 Rb1/p107、Rb2/p130 因子在早期脂肪细胞分化中均有显著作用,而 miR-17-92 簇通过负调节肿瘤抑制因子 Rb2/p130 来驱动脂肪形成;作为分子开关,经典的 Wnt/ β 联蛋白信号通路在脂肪生成过程中被抑制,激活该通路可抑制脂质库形成。通过调节 Wnt 信号通路并使用微列阵测定研究 miRNA 发现,很多 miRNA 参与脂肪生成,如 miR-210 可靶向转录因子 7 类似物 2 来抑制 Wnt 信号转导,进而促进脂肪形成;miR-24 可增强骨形态发生蛋白 2 诱导细胞分化的作用,从而更好地促进脂肪分化^[14-20]。综上所述,部分 miRNA 在脂肪分化中起促进作用,它们的表达可能造成脂肪细胞快速形成,导致脂代谢异常,通过调控 miRNA 降低脂肪分化,可能成为治疗肥胖症的有效方法。

1.2 miRNA 抑制脂肪细胞分化 脂肪生成的转录调控因子中最突出的是 PPAR γ 和 CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α)。miR-27b 作为第一个抑制细胞分化的 miRNA,其过度表达可靶向阻止 PPAR γ 和下游 C/EBP α ,从而抑制脂肪分化;miR-130 上调时靶向作用于 PPAR γ 致其下调,从而抑制细胞分化;C/EBP α 可促进脂肪细胞分化,miR-31 在转录和翻译水平下调 C/EBP α 的表达,从而达到抑制脂肪分化的目的^[20-22]。组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 6 是 HDAC 家族的 II 类成员,在各种生物学(如细胞迁移、细胞间相互作用、肿瘤生长和发育事件)过程中发挥重要作用^[23-24]。miR-22 过表达可通过 HDAC6 靶向抑制脂肪细胞形成^[25]。miR-155、miR-221 和 miR-222 在原发性人类间充质干细胞中异位表达,通过靶向-PPAR γ -编码基因、C/EBP α 和细胞周期依赖性激酶阻滞基因 1B 转录抑制脂肪生成^[26]。E1A 样分化抑制因子 1(E1A-like inhibitor of differentiation-1, EID-1) 是一种核受体调节剂,与 miR-138 的分化成反比,当人羊膜间充质干细胞分化成脂肪细胞时,miR-138 可直接作用于 3 个未翻译 EID-1 区域,通过调节

miR-138 抑制 EID-1 达到负调节脂肪细胞分化的作用^[27]。此外,let-7、miR-145、miR-224-5p、miR-369-5p、miR-448 等均可通过不同机制抑制人类和其他哺乳动物(如小鼠和猪)的脂肪细胞生成^[28]。与促进脂肪分化的 miRNA 相反,抑制脂肪分化的 miRNA 可作为干预肥胖症发生发展的治疗靶点。

2 miRNA 与血脂异常

肥胖常伴有血脂异常,指非高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 的水平升高,其中低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的升高与动脉粥样硬化有密切联系^[1]。有数据显示,中国成年人高 TG、高胆固醇、高 LDL-C 和低 HDL-C 患病率分别为 11.3%、3.3%、2.1% 和 44.8%^[29]。哺乳动物脂蛋白中的胆固醇 (HDL-C、LDL-C 和极低密度脂蛋白胆固醇等) 不能降解,可通过胆固醇逆向转运过程协调从外周组织向肝脏去除过量胆固醇,并重新利用并分泌到粪便中,可通过降低循环中 LDL-C 或增加 HDL-C 的水平治疗血脂异常。

2.1 miRNA 与 LDL-C LDL-C 可以在动脉壁中渗透和滞留,循环中 LDL-C 水平升高是心血管疾病的预告,控制 LDL-C 的水平可预防动脉粥样硬化等相关疾病。LDL-C 在循环中主要通过 LDL 受体清除,有研究表明,miRNA 可通过调节 LDL 受体来控制 LDL-C 的代谢,其中 miR-96、miR-182、miR-183 主要调节 LDL 受体的固醇调节元件结合蛋白基因;此外,miR-148a 在肝脏、脂肪组织和造血细胞等组织中表达,控制腺苷三磷酸结合盒转运体 (ATP-binding cassette transporter, ABC) A1 编码基因的表达和胆固醇的流出^[30]。Goedeke 等^[31]提出,miR-148a 可负性调节 LDL 受体的表达和活性,同时通过固醇调节元件结合蛋白 1 介导的途径调节 LDL-C 摄取。Aryal 等^[32]认为,miR-128-1 可靶向调节胆固醇代谢重要蛋白 (LDL 受体和 ABCA1),从而影响 LDL-C 的水平;枯草溶菌素转化酶 9 可增强 LDL 受体的降解。Alvarez 等^[33]研究发现,miR-27a 通过诱导枯草溶菌素转化酶 9 的增长间接降低 LDL 受体,抑制 miR-27a 可诱导 LDL 受体的水平增加 70%。一项研究发现,一组与循环 LDL-C 水平相关的以 miR-199a、miR-181b、miR-27a、miR-211 和 miR-24 为中心的 miRNA 共同调节模块,可发挥协同作用于控制循环 LDL-C^[34]。

2.2 miRNA 与 HDL-C 有研究表明,miRNA 可控制部分与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 代谢有关的基因表达,包括 ABCA1 和 ABCG1 以及 B 类 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-BI);miRNA 可调节 HDL-C 代谢的不同方向,如 HDL 的生物合成,细胞胆固醇流出和 HDL-C 摄取,从而控制胆固醇逆向转运的所有步骤,其中 miR-33 研究最充分,miR-33 由 miR-33a 和 miR-33b 组成,分别在 SREBF2 和 SREBF1 基因的内含子内编码,并在小鼠肝细胞和巨噬细胞中调节 ABCA1 和 ABCG1 的表达,miR-33 高表达可使 ABCA1 和 ABCG1 表达减少,血浆 HDL-C 水平也呈平行降低,故拮抗 miR-33 的表达可稳定血浆 HDL-C 的水平^[35-36]。此外,miR-758、miR-144、miR-26、miR-27a、miR-27b、miR-302a、miR-148a、miR-128-1、miR-19b 在巨噬细胞和肝细胞中也可调节 ABCA1 的表达,同时控制 HDL-C 的代谢,如巨噬细胞中 miR-302a 的长期体内拮抗作用导致肝脏 ABCA1 的表达增加、血浆 HDL 水平升高,并减少动脉粥样硬化;而小鼠 miR-148a 的高表达通过影响肝脏 LDL 受体和 ABCA1,可增加循环 LDL-C,降低血浆 HDL-C 水平,表明 miR-148a 反义寡核苷酸疗法可用于治疗血脂异常和脑血管疾病^[31-32,37]。与 miR-148a 相似,miR-128 是 HDL 生物学的重要调节剂,miR-128-1 可直接靶向调节 LDL 受体和 ABCA1 控制循环脂蛋白代谢,此外其抑制作用可增加 ABCA1 表达和巨噬细胞胆固醇流出^[38]。HDL 颗粒通过 SR-B I 选择性吸收,将胆固醇从外周组织运送至肝脏是胆固醇逆向转运的关键步骤,而 miR-185、miR-96、miR-455、miR-125a、miR-223 等的过表达可减弱 SR-B I 的表达并减少 HDL 的摄取^[32]。HDL 有助于清除细胞中的胆固醇,利于动脉粥样硬化性心血管疾病等的防治,调控上述 miRNA 的表达可提高 HDL-C 的水平,可作为防治高胆固醇血症的方法。

2.3 miRNA 与 TG 血脂异常是脑血管疾病发生最重要的危险因素之一,近年研究显示,血脂异常患者使用大剂量他汀类药物降低胆固醇治疗后,仍有较高心血管疾病发生风险,在肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征和(或)心血管疾病患者中,TG 升高和 HDL-C 降低是最主要的血脂异常表型^[1]。有研究表明,miR-33 在体内的短期拮抗作用可增加循环

HDL 和逆转胆固醇转运^[39],但有研究表明,长期拮抗 miR-33 的治疗提高了肝脏中循环 TG 的水平和脂质聚集。高脂饮食小鼠可持续抑制 miR-33,导致中度脂肪肝变性和高三酰甘油血症^[40];Gao 等^[41]的研究揭示,miR-122 调控的丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 基因起蛋白传感器作用,以维持肝内 TG 水平。载脂蛋白 A5 基因与人体 TG 代谢的关系密切,Caussys 等^[42]认为,miR-485-5p 介导载脂蛋白 A5 基因转录后下调;脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase,LPL)的蛋白质编码区中的罕见变体在高三酰甘油血症发展中非常重要,Karbiener 等^[21]研究表明,miR-27b 可减低 LPL 的表达。Chen 等^[43]发现,抑制树突状细胞中 miR-29a 的表达可导致 LPL 的 mRNA 水平升高。Ahn 等^[44]也发现 miR-467b 在喂食高脂饮食的大鼠肝脏中下调,且 miR-467b 下调可导致 LPL 的上调。

3 miRNA 与 NAFLD

NAFLD 是一种病理综合征,其疾病谱包括非酒精性脂肪变性、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis,NASH)、肝硬化和肝细胞癌,已经发展为全世界的公共健康问题,目前全球 NAFLD 患病率为 6.3%~33%^[45]。肥胖与血脂异常均为 NAFLD 的患病基础,miRNA 与肥胖和血脂异常的相关性研究提示,miRNA 在 NAFLD 发生发展中起重要作用。

miR-122 通过激活编码基因多个位点的翻译来提高丙氨酸转氨酶水平^[46]。NAFLD 患者中,严重脂肪变性患者较轻度脂肪变性患者的肝脏 miR-122 水平明显升高;但严重纤维化患者血清和肝脏 miR-122 水平明显低于轻度纤维化患者,表明血清 miR-122 水平可为 NAFLD 患者肝纤维化提供有用的预测指标^[47]。对饮食诱导的肥胖小鼠模型的研究发现,抑制 miR-122 可显著改善小鼠的肝脂肪变性^[48]。小样本研究发现,NASH 组和非 NASH 组中共有 113 种 miRNA 呈差异性表达,其中 miR-511、miR-517a、miR-671、miR-132、miR-150、miR-433、miR-28-3p 差异有统计学意义,同时发现 miR-197 和 miR-99 与 NASH 患者的肝纤维化有关^[49]。一项回归分析研究显示,miR-122、miR-192 和 miR-375 与 NASH 组织学疾病的严重程度相关,可用来判断是否存在 NASH,但只有 miR-122 可用来区分肝纤维化^[45]。此外,miR-21 与肝脏中胆固醇和脂肪酸的

稳定性相关,NAFLD 患者较非 NAFLD 的 miR-21 增加^[50]。有研究进行微阵列和生物信息学分析发现,高脂饮食大鼠模型中导致脂肪变性转变为脂肪性肝炎的特定 miRNA 谱,揭示了 miR-199a 失调在脂肪变性引起的肝脏炎症进展期的作用,与健康对照相比,miR-199a 水平与肝纤维化程度密切相关,当 miR-199a 失调时肝纤维化程度显著升高^[51]。miR-155 的表达也与 NAFLD 进展有关,它在与人类 NASH 类似的饮食诱导的肝损伤小鼠模型中上调,与疾病的发展和严重性相关^[52]。多项研究表明,miR-221、miR-222 可作为造血干细胞活化和肝纤维化进展的新标记,miRNA 家族可在 NASH 诱导的小鼠肝癌的早期阶段发生失调并参与肝癌发生^[53-54]。miRNA 在 NAFLD 患者中的差异表达有多种复杂的功能,能否作为诊断 NAFLD 的标志物或作为 NAFLD 的治疗靶点仍需进一步的研究。

4 小结

脂代谢异常正在影响全世界人民的公共健康,导致糖尿病、心脑血管疾病的患病率及死亡率持续升高,尤其是动脉粥样硬化性心血管疾病的发病风险增加。miRNA 的表达可促进或抑制脂肪分化,同时影响循环中 LDL-C、HDL-C 以及 TG 的水平,为 NAFLD 的诊断和治疗提供了巨大帮助,有效调控 miRNA 可防治脂代谢异常相关疾病。但 miRNA 种类多、机制复杂、靶基因各异,不同种 miRNA 可影响同一种疾病,同一种 miRNA 亦可影响不同种疾病,故明确各种 miRNA 及其相关靶基因的作用机制,并将其作为脂代谢异常相关疾病的诊断标志及治疗靶点,为个体化治疗脂代谢相关疾病提供帮助。

参考文献

- [1] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10):937-950.
- [2] Braza-Boils A, Marf-Alexandre J, Molina P, et al. Deregulated hepatic microRNAs underlie the association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease [J]. Liver Int, 2016, 36(8):1221-1229.
- [3] Hammond SM. An overview of microRNAs[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 87:3-14.
- [4] Aranda JF, Madrigalmatute J, Rotllan N, et al. MicroRNA modulation of lipid metabolism and oxidative stress in cardiometabolic diseases[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 64:31-39.
- [5] Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, et al. miRBase:

- MicroRNA sequences, targets and gene nomenclature [J]. Nucleic Acids Res, 2006, 34 (Database issue) : D140-144.
- [6] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants [J]. Lancet, 2016, 387(10026) : 1377-1396.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》新闻发布会文字实录 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(15) : 1-5.
- [8] Milagro FI, miRanda J, Portillo MP, et al. High-Throughput Sequencing of microRNAs in Peripheral Blood Mononuclear Cells: Identification of Potential Weight Loss Biomarkers [J]. PLoS One, 2013, 8(1) : e54319.
- [9] Prats-Puig A, Ortega FJ, Mercader JM, et al. Changes in circulating microRNAs are associated with childhood obesity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(10) : E1655-1660.
- [10] Hulsmans M, Sinnaeve P, Van der Schueren B, et al. Decreased miR-181a expression in monocytes of obese patients is associated with the occurrence of metabolic syndrome and coronary artery disease [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(7) : E1213-1218.
- [11] Heneghan HM, Miller N, Kerin MJ. Role of microRNAs in obesity and the metabolic syndrome [J]. Obes Rev, 2010, 11(5) : 354-361.
- [12] Esau C, Kang X, Peralta E, et al. MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (50) : 52361-52365.
- [13] Takanabe R, Ono K, Abe Y, et al. Up-regulated expression of microRNA-143 in association with obesity in adipose tissue of mice fed high-fat diet [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 376(4) : 728-732.
- [14] Xie H, Lim B, Lodish HF. MicroRNAs Induced During Adipogenesis that Accelerate Fat Cell Development Are Down regulated in Obesity [J]. Diabetes, 2009, 58(5) : 1050-1057.
- [15] Kim YJ, Hwang SJ, Bae YC, et al. miR-21 Regulates Adipogenic Differentiation through the Modulation of TGF- β Signaling in Mesenchymal Stem Cells Derived from Human Adipose Tissue [J]. Stem Cells, 2009, 27(12) : 3093-3102.
- [16] Karbiener M, Neuhold C, Opriessnig P, et al. MicroRNA-30c promotes human adipocyte differentiation and co-represses PAI-1 and ALK2 [J]. RNA Biol, 2011, 8(5) : 850-860.
- [17] 张群慧, 陈明卫. miRNA 与肥胖 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(1) : 35-38.
- [18] Wang Q, Li YC, Wang J, et al. miR-17-92 Cluster Accelerates Adipocyte Differentiation by Negatively Regulating Tumor-Suppressor Rb2/p130 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(8) : 2889-2894.
- [19] Qin L, Chen Y, Niu Y, et al. A deep investigation into the adipogenesis mechanism: Profile of microRNAs regulating adipogenesis by modulating the canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. BMC Genomics, 2010, 11 : 320.
- [20] Sun F, Wang J, Pan Q, et al. Characterization of function and regulation of miR-24-1 and miR-31 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 380(3) : 660-665.
- [21] Karbiener M, Fischer C, Nowitsch S, et al. microRNA miR-27b impairs human adipocyte differentiation and targets PPAR γ [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 390(2) : 247-251.
- [22] Lee EK, Lee MJ, Abdelmohsen K, et al. miR-130 Suppresses Adipogenesis by Inhibiting Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Expression [J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(4) : 626-638.
- [23] Valenzuela-Fernández A, Cabrero JR, Serrador JM, et al. HDAC6: A key regulator of cytoskeleton, cell migration and cell-cell interactions [J]. Trends Cell Biol, 2008, 18(6) : 291-297.
- [24] Lee YS, Lim KH, Guo X, et al. The cytoplasmic deacetylase HDAC6 is required for efficient oncogenic tumorigenesis [J]. Cancer Res, 2008, 68(18) : 7561-7569.
- [25] Huang S, Wang S, Bian C, et al. Upregulation of miR-22 Promotes Osteogenic Differentiation and Inhibits Adipogenic Differentiation of Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells by Repressing HDAC6 Protein Expression [J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(13) : 2531-2540.
- [26] Skärn M, Namlöös HM, Noordhuis P, et al. Adipocyte differentiation of human bone marrow-derived stromal cells is modulated by microRNA-155, microRNA-221, and microRNA-222 [J]. Stem Cells Dev, 2012, 21(6) : 873-883.
- [27] Yang Z, Bian C, Zhou H, et al. MicroRNA hsa-miR-138 inhibits adipogenic differentiation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells through adenovirus E1D-1 [J]. Stem Cells Dev, 2011, 20(2) : 259-267.
- [28] Arner P, Kulyté A. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity [J]. Nat Rev Endocrinol, 2015, 11(5) : 276-288.
- [29] 李剑虹, 王丽敏, 李镒冲, 等. 2010 年我国成年人血脂异常流行特点 [J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(5) : 414-418.
- [30] Jeon TI, Esquejo RM, Roqueta-Rivera M, et al. An SREBP- responsive microRNA operon contributes to a regulatory loop for intracellular lipid homeostasis [J]. Cell Metab, 2013, 18(1) : 51-61.
- [31] Goedke 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.
- [32] Aryal B, Singh AK, Rotllan N, et al. MicroRNAs and lipid metabolism [J]. Curr Opin Lipidol, 2017, 28(3) : 273-280.
- [33] Alvarez ML, Khosroheidari M, Eddy E, et al. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis [J]. Atherosclerosis, 2015, 242(2) : 595-604.
- [34] Coffey AR, Smallwood TL, Albright J, et al. Systems genetics identifies a co-regulated module of liver microRNAs associated with plasma LDL cholesterol in murine diet-induced dyslipidemia [J].

- Physiol Genomics, 2017, 49(11):618-629.
- [35] Najafi-Shoushtari SH, Kristo F, Li Y, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis [J]. Science, 2010, 328(5985):1566-1569.
- [36] 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.
- [37] Meiler S, Baumer Y, Toulmin E, et al. MicroRNA 302a is a novel modulator of cholesterol homeostasis and atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(2):323-331.
- [38] Wagschal A, Najafi-Shoushtari SH, Wang L, et al. Genome-wide identification of microRNAs regulating cholesterol and triglyceride homeostasis [J]. Nat Med, 2015, 21(11):1290-1297.
- [39] 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 U S A, 2011, 108(22):9232-9237.
- [40] Goedeke L, Salerno A, Ramrez CM, et al. Long-term therapeutic silencing of miR-33 increases circulating triglyceride levels and hepatic lipid accumulation in mice [J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(9):1133-1141.
- [41] Gao LL, Li M, Wang Q, et al. HCBP6 Modulates Triglyceride Homeostasis in Hepatocytes Via the SREBP1c/FASN Pathway [J]. J Cell Biochem, 2015, 116(10):2375-2384.
- [42] Caussy C, Charrière S, Marçais C, et al. An APOA5 3'UTR variant associated with plasma triglycerides triggers APOA5 downregulation by creating a functional miR-485-5p binding site [J]. Am J Hum Genet, 2014, 94(1):129-134.
- [43] Chen T, Li Z, Tu J, et al. MicroRNA-29a regulates pro-inflammatory cytokine secretion and scavenger receptor expression by targeting LPL in oxLDL-stimulated dendritic cells [J]. FEBS Lett, 2011, 585(4):657-663.
- [44] Ahn J, Lee H, Chang CH, et al. High fat diet induced downregulation of microRNA-467b increased lipoprotein lipase in hepatic steatosis [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 414(4):664-669.
- [45] 皇甫竟坤, 谢雯.《2012 美国非酒精性脂肪性肝病诊断和管理指南》解读 [J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6(4): 91-93.
- [46] Pirola CJ, Fernández Gianotti T, Castaño GO, et al. Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: From serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis [J]. Gut, 2015, 64(5):800-812.
- [47] Miyaaki H, Ichikawa T, Kamo Y, et al. Significance of serum and hepatic microRNA-122 levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Liver Int, 2014, 34(7):e302-307.
- [48] Esau C, Davis S, Murray SF, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting [J]. Cell Metab, 2006, 3(2):87-98.
- [49] Estep M, Armistead D, Hossain N, et al. Differential expression of miRNAs in the visceral adipose tissue of patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32(3):487-497.
- [50] Panera N, Gnani D, Crudele A, et al. MicroRNAs as controlled systems and controllers in non-alcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(41):15079-15086.
- [51] Murakami Y, Toyoda H, Tanaka M, et al. The progression of liver fibrosis is related with overexpression of the miR-199 and 200 families [J]. PLoS One, 2011, 6(1):e16081.
- [52] Pogribny IP, Starlard-Davenport A, Tryndyak VP, et al. Difference in expression of hepatic microRNAs miR-29c, miR-34a, miR-155, and miR-200b is associated with strain-specific susceptibility to dietary nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. Lab Invest, 2010, 90(10):1437-1446.
- [53] Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, et al. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis [J]. Gut, 2012, 61(11):1600-1609.
- [54] Wang B, Majumder S, Nuovo G, et al. Role of microRNA-155 at early stages of hepatocarcinogenesis induced by choline -deficient and amino acid-defined diet in C57BL/6 mice [J]. Hepatology, 2009, 50(4):1152-1161.

收稿日期:2018-07-01 修回日期:2018-10-20 编辑:李瑾