

微小 RNA126 与糖尿病及其并发症

蒋真斌 王明

【摘要】 微小 RNA126(miR-126)是一种多功能微小 RNA,参与糖尿病及其并发症的发生、发展。糖尿病患者血浆中的 miR-126 浓度明显下降;miR-126 通过减少趋化因子配体 2(CCL2)分泌抑制脂肪组织胰岛素抵抗;可抑制胰岛素受体底物-1(IRS-1)的表达引起肝细胞胰岛素抵抗;可降低血管内皮生长因子(VEGF)水平,维持内皮祖细胞的增殖、迁移能力并抑制其凋亡,加强 CD34⁺ 外周血单个核细胞的血管生成功能。因此,与 miR-126 相关的治疗可作为糖尿病及其并发症治疗的新思路。

【关键词】 微小 RNA126;糖尿病;糖尿病并发症

Relationship between microRNA 126 with diabetes mellitus and its complications Jiang Zhenbin*, Wang Ming. *The Second Medical School of Southern Medical University, Guangzhou 510282, China
Corresponding author: Wang Ming, Email: wming@163.com

【Abstract】 MicroRNA 126 (miR-126) is a kind of multifunctional microRNA, which takes part in the occurrence and development of diabetes mellitus. The concentration of plasma miR-126 in diabetes is decreased. MiR-126 can improve insulin resistance of adipose tissue through reducing the secretion of chemokine ligand 2, and can induce insulin resistance of hepatocytes through inhibiting the expression of insulin receptor substrate-1. MiR-126 reduces the level of vascular endothelial growth factor (VEGF), maintains the proliferation and migration of endothelial progenitor cells, and inhibits their apoptosis, enhances the angiogenic ability of CD34⁺ peripheral blood mononuclear cell. So miR-126 may provide new therapies for the treatment of diabetes mellitus and its complications.

【Key words】 MiR-126; Diabetes mellitus; Diabetic complications

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34:274-276)

糖尿病是一种以慢性血糖水平升高为特征的代谢性疾病,主要由胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起,其病因和发病机制尚未完全阐明。微小 RNA(miRNA)是一种新型的基因表达调控因子,可通过调控转录后基因的表达,进而影响细胞的增殖、分化和凋亡;微小 RNA126(miR-126)在人内皮细胞中表达,是一种多功能 miRNA,在血管形成、重塑以及血管炎性反应等方面具有重要作用^[1]。近年来研究发现,miR-126 参与糖尿病的发生、发展,并在其血管并发症的发病中具有重要作用。现就相关机制综述如下。

1 miRNA 与 miR-126 概述

1.1 miRNA 的结构与功能 miRNA 是一类长度为

19~22 个核苷酸的高度保守的小分子非编码 RNA,由具有发夹结构的单链 RNA 前体在细胞核中经过 RNA 聚合酶 III-Drosha 与辅助因子 DGCR8 加工成单链 miRNA 结构,再通过胞浆中的 RNA 聚合酶 III-Dicer 加工生成前导链 miRNA 和互补链 miRNA 序列(miR/miR*)。

miRNA 是一种新型的基因表达调控因子,主要在转录后翻译水平通过与靶 mRNAs 的 3'非编码区(3'-UTR)碱基互补配对,负调控靶 mRNA 表达,引起靶 mRNAs 降解或翻译抑制^[2]。研究发现,miRNA 至少调控人类 30% 的基因,是一系列生物学过程的核心^[3]。

1.2 miR-126 的结构与特性

miR-126 位于类表皮生长因子域-7(EGFL-7)基因的 3'-UTR 内含子 6 和 7, EGFL-7 可调控新生血管内皮细胞的移动与定位,是 miR-126 靶基因之一,miR-126 与 EGFL-7 mRNA 配对,影响其转录后的翻译过程。miR-126 和 EGFL-7 基因转录被 Ets-1、Ets-2 和 KLF2 等转录因子调控。研究发现,激活的 KLF2 可增加 miR-126 的表达水

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.04.017

基金项目:广东省大学生创新实验计划项目(1212112014);广东省自然科学基金博士启动项目(S2012040007106);广东省卫生计生学科研基金(B252)南方医科大学科研启动项目

作者单位:510282 广州,南方医科大学第二临床医学院(蒋真斌);510282 广州,南方医科大学珠江医院中医科(王明)

通信作者:王明,Email:wming1999@163.com

平,促进血管生成^[4]。

双链 miRNA 可以解螺旋成为单链 miRNA,其中一条单链 miRNA 可自行降解,但 miR-126/miR-126* 的结构非常稳定且不易降解^[5]。miR-126 是内皮细胞中含量最丰富的一种 miRNA,同时存在于心、肺和肝等血管丰富的组织中。新近研究发现血小板也是循环 miR-126 的主要来源之一,健康人体内的血小板激活后可促进细胞内 miR-126 的释放^[6]。目前发现的 miR-126 作用靶点主要有血管内皮生长因子 Sprouty 相关蛋白 1、磷脂酰肌醇 3 激酶调节亚基 2/p85 β 、胰岛素受体底物-1(IRS-1)等基因,miR-126 与靶基因 mRNA 的 3'-UTR 碱基互补配对,在疾病的发生中发挥重要的调节作用。

2 miR-126 与糖尿病

2.1 miR-126 参与胰岛素抵抗的发生 miR-126 参与了胰岛素抵抗的发生,且其对不同细胞胰岛素抵抗的作用机制不同,miR-126 可抑制脂肪细胞胰岛素抵抗的发生,但其却可引起肝细胞的胰岛素抵抗。

2.1.1 miR-126 减少趋化因子配体 2(CCL2)分泌 肥胖者皮下白色脂肪组织的炎症反应状态与胰岛素抵抗有关,CCL2 可通过诱导炎症细胞迁移入组织而触发脂肪的炎症反应^[7]。Kulyte 等^[8]研究发现,miR-126 可与 CCL2 mRNA 的 3'-UTR 碱基互补配对,通过转录因子 ETS1、MAX 和 SP1 调控 CCL2 的产生。单核/巨噬细胞中高表达的 miR-126 可减少 CCL2 的分泌,抑制脂肪组织的炎症反应。因此脂肪组织中 miR-126 的表达水平下调是发生胰岛素抵抗的原因之一。

2.1.2 miR-126 抑制 IRS-1 表达 Ryu 等^[9]将普通质粒和表达 miR-126 的质粒分别转染肝细胞后,用胰岛素处理普通肝细胞和 miR-126 高表达的肝细胞,发现后者细胞内的糖原含量明显少于前者。其研究还发现 miR-126 在线粒体功能障碍时可直接作用于 IRS-1 基因的 3'-UTR,且 miR-126 可在不影响 IRS-1 mRNA 水平的情况下使 IRS-1 蛋白的产生大量减少,提示 miR-126 在转录后水平抑制 IRS-1 合成,即线粒体功能障碍可导致 miR-126 合成增加,抑制胰岛素诱导的肝糖原合成,进而抑制 IRS-1 表达而引起肝细胞胰岛素抵抗。而 Liang 等^[10]通过 miRNA 基因深度测序及 RT-qPCR 等技术全面分析 ob/ob 小鼠肝脏的 miRNA 表达,发现在 ob/ob 小鼠中 miR-126 表达下调,而将 miR-126 表达上调或者使用 miR-126 类似物可减缓高脂饮食小鼠的肝脂肪变性,减少游离脂肪酸诱导的脂肪堆积。miR-126 调节肝细胞糖

代谢的过程受线粒体功能状态及多种因素的影响,具体机制尚未完全阐明,有待进一步研究。

2.2 糖尿病患者血浆中 miR-126 表达减少 血浆 miR-126 水平的下降与 2 型糖尿病有明确的关系^[11]。Collares 等^[12]分别取 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病患者的外周血单核细胞并分析其 miRNA 微阵列后发现,miR-126 为 3 类糖尿病患者所共有,并且使糖尿病患者具有代谢及炎症反应混乱的特征。Zhang 等^[13]分别检测正常组(空腹血糖 4.8~5.2 mmol/L)、2 型糖尿病前期组(空腹血糖 6.1~6.9 mmol/L)和 2 型糖尿病组(空腹血糖 \geq 7.0 mmol/L)患者血浆 miR-126,发现疑似组和 2 型糖尿病组的 miR-126 表达程度与正常组相比均下降,提示循环 miR-126 水平是早期诊断 2 型糖尿病前期的重要指标。

3 miR-126 与糖尿病血管并发症

糖尿病慢性并发症涉及全身各个重要器官,发病机制极其复杂,其中大血管病变及微血管病变是糖尿病并发症中常见且致死性较高的并发症,大多数患者死于心、脑血管事件。内皮功能紊乱是导致微血管和大血管并发症的主要因素。

3.1 miR-126 可降低 VEGF 水平 miR-126 在血管生成和创伤修复中起重要作用,其表达在内皮细胞表面,可促进内皮细胞的内稳态和血管的完整性^[14]。Zampetaki 等^[11]研究发现,高葡萄糖浓度(25 mmol/L)可降低内皮细胞凋亡小体中 miR-126 的水平并升高 VEGF 水平,导致内皮功能障碍;随着 2 型糖尿病的进展,血浆 miR-126 水平逐渐降低。miR-126 在凋亡小体中的作用主要是其心血管保护功能,含 miR-126 的凋亡小体可对饮食因素引起的动脉粥样硬化起保护作用,减少巨噬细胞渗透进入动脉壁,增加平滑肌细胞的数量^[15]。在糖尿病患者体内,低血浆 miR-126 水平不利于抵抗 VEGF 功能和内皮功能紊乱。

Bai 等^[16]研究发现,视网膜新生血管小鼠模型的视网膜中 miR-126 显著减少,使 miR-126 恢复正常水平可致信号分子 p38 和细胞外信号调节激酶下调,进而使 VEGF 水平下降。玻璃体内注射 miR-126 可减少模型小鼠视网膜的新生血管数量。miR-126 在糖尿病视网膜病变的发病机制中具有重要作用。

3.2 miR-126 维持内皮祖细胞(EPC)功能 EPC 在新生血管中具有关键作用,可分泌促血管生成因子促进血管新生。高血糖可减少 EPC 数量,并且影响现有 EPC 功能,同时 EPC 的功能障碍又将进一步促进糖尿病血管病变。研究表明,糖尿病患者 EPC 中

的 miR-126 表达下调,可进一步损伤 EPC 的生理功能^[17-18]。

Meng 等^[17]研究发现,糖尿病患者 EPC 表达的 miR-126 可促进 Spred-1 基因表达,抑制 PI3K/丝/苏氨酸蛋白激酶/内皮型一氧化氮合酶和 Ras/丝/苏氨酸蛋白激酶/VEGF 信号通路进而损害 EPC 功能。他们发现敲除糖尿病患者 EPC 中的 Spred-1 基因能够促进细胞增殖、迁移和抑制细胞凋亡;并且过度表达的 miR-126 能够显著下调 EPC 中 Spred-1 的表达水平。此外,用荧光实时定量 PCR 分析糖尿病患者 EPC 中的 miRNA 表达谱,并把表达 miR-126 的病毒载体和含 miR-126 抑制剂的载体转染到 EPC 后发现,miR-126 抑制剂能够抑制 EPC 增殖、迁移并促进细胞凋亡;相反,当恢复糖尿病患者 EPC 中 miR-126 的表达时,EPC 的增殖、迁移能力增强,凋亡减少。

3.3 miR-126 可增加 CD34⁺ 外周血单个核细胞的血管生成功能 Mocharla 等^[19]研究发现 CD34⁺ 的外周血单个核细胞的促血管生成能力比 CD34⁻ 单核细胞更强,且与 CD34⁻ 细胞相比 CD34⁺ 细胞表达 miR-126 的水平较高,而使用 miR-mimic-126(miR-126 类似物)处理 CD34⁺ 细胞后血管生成能力明显上升,在使用 miR-126 特异性拮抗剂处理 CD34⁺ 细胞后血管生成能力明显下降。研究还发现 CD34⁺ 细胞通过分泌含 miR-126 的微泡促进血管生成,将内皮细胞直接暴露在 miR-mimic-126 中可刺激血管生成。

miR-126 与糖尿病及其并发症的发生和发展密切相关,现有的研究并未完全阐明 miR-126 在其中的作用。随着分子生物学及其研究手段进一步发展,为探索糖尿病及其并发症的发生机制及有效的药物治疗提供有力的循证医学证据。

参 考 文 献

- [1] Anand S, Cheresch DA. Emerging role of Micro-RNAs in the regulation of angiogenesis[J]. *Genes Cancer*, 2011, 2(12): 1134-1138.
- [2] Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA [J]. *Cell*, 2013, 153(3): 516-519.
- [3] Lopez-Serra P, Esteller M. DNA methylation-associated silencing of tumor-suppressor microRNAs in Cancer[J]. *Oncogene*, 2012, 31(13): 1609-1622.
- [4] Nicoli S, Standley C, Walker P, et al. MicroRNA-mediated integration of haemodynamics and Vegf signalling during angiogenesis[J]. *Nature*, 2010, 464(7292): 1196-1200.
- [5] Meister J, Schmidt MH. miR-126 and miR-126*: new players in cancer[J]. *Sci World J*, 2010, 10: 2090-2100.
- [6] de Boer HC, van Solingen C, Prins J, et al. Aspirin treatment hampers the use of plasma microRNA-126 as a biomarker for the progression of vascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(44): 3451-3457.
- [7] Arner E, Mejhert N, Kulyté A, et al. Adipose tissue microRNAs as regulators of CCL2 production in human obesity[J]. *Diabetes*, 2012, 61(8): 1986-1993.
- [8] Kulyté A, Belarbi Y, Lorente-Cebrian S, et al. Additive effects of miRNAs and transcription factors on CCL2 production in human white adipose tissue[J]. *Diabetes*, 2014, 63(4): 1248-1258.
- [9] 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: e17343.
- [10] Liang T, Liu C, Ye Z. Deep sequencing of small RNA repertoires in mice reveals metabolic disorders-associated hepatic miRNAs [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e80774.
- [11] Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes[J]. *Circ Res*, 2010, 107(6): 810-817.
- [12] Collares CV, Evangelista AF, Xavier DJ, et al. Identifying common and specific microRNAs expressed in peripheral blood mononuclear cell of type 1, type 2, and gestational diabetes mellitus patients[J]. *BMC Res Notes*, 2013, 6: 491.
- [13] Zhang T, Lv C, Li L, et al. Plasma miR-126 is a potential biomarker for early prediction of type 2 diabetes mellitus in susceptible individuals[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 761517.
- [14] Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis [J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 261-271.
- [15] Zerneck A, Bidzhekov K, Noels H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection[J]. *Sci Signal*, 2009, 2(100): ra81.
- [16] Bai Y, Bai X, Wang Z, et al. MicroRNA-126 inhibits ischemia-induced retinal neovascularization via regulating angiogenic growth factors[J]. *Exp Mol Pathol*, 2011, 91(1): 471-477.
- [17] Meng S, Cao JT, Zhang B, et al. Downregulation of microRNA-126 in endothelial progenitor cells from diabetes patients, impairs their functional properties, via target gene Spred-1[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(1): 64-72.
- [18] Chen X, Gong J, Zeng H, et al. MicroRNA145 targets BNIP3 and suppresses prostate Cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(7): 2728-2738.
- [19] Mocharla P, Briand S, Giannotti G, et al. AngiomiR-126 expression and secretion from circulating CD34(+) and CD14(+) PBMcs: role for proangiogenic effects and alterations in type 2 diabetics [J]. *Blood*, 2013, 121(1): 226-236.

(收稿日期: 2014-03-02)