

· 综述 ·

自噬与肝脏脂代谢

李洋 任路平 宋光耀

【摘要】 细胞自噬是利用溶酶体降解受损的细胞器、未折叠蛋白来维持细胞内稳态,在机体生长、发育和衰老中均起重要作用。研究表明,自噬可能与肝脏脂肪合成及分解相关。固醇调节元件结合蛋白通路、转录因子、激素与营养因素可能会影响自噬,从而改变脂代谢。

【关键词】 自噬;脂代谢;肝脏

Autophagy and lipid metabolism in the liver Li Yang*, Ren Luping, Song Guangyao. * Department of Graduate, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Ren Luping, Email: renluping1122@163.com

【Abstract】 Autophagy targets cell constituents including damaged organelles, unfolded proteins, to maintain the cellular homeostasis, and it plays an important role in the body's growth, development and aging. Evidences indicate that autophagy may be related to lipogenesis and lipolysis in liver. Autophagy may be affected by sterol regulatory element binding protein pathway, transcription factor, hormone, nutritional factors, thereby effects lipid metabolism.

【Key words】 Autophagy; Lipid metabolism; Liver

细胞自噬是一个保守的细胞过程,其利用溶酶体降解受损的细胞器、未折叠蛋白,甚至是细胞内病原体,从而维持细胞内物质的再循环和调节内环境的稳态。自噬包括巨自噬、分子伴侣介导的自噬和微自噬 3 类,通常所说的自噬即指巨自噬。近年来许多研究表明,细胞自噬与个体发育、肿瘤细胞的恶性增殖及神经退行性疾病有关^[1]。

肝脏是脂代谢的关键部位,脂代谢异常会引起肥胖相关疾病,且是心血管疾病的危险因素。最近的研究表明自噬与脂代谢有关,本文概述了自噬与脂代谢的一些相关研究。

1 关于自噬与脂代谢的一些共同发现

Singh 等^[2]首次发现了自噬通过分解甘油三酯和预防脂肪变性的形成来调节脂代谢。相反,Shibata 等^[3]表明自噬在脂滴形成中是必须的而非降解脂滴。有许多的研究证实了这两种结果。虽然有两种相反的结果,但是关于自噬与肝脏中脂代谢的研究也有许多的共同发现:(1)应用荧光电子显微

镜术可以观察到脂质在吞噬小体途径的运输过程。(2)免疫金染色法证明吞噬小体相关蛋白、微管相关蛋白轻链 3(LC3)与脂滴相关。在吞噬小体形成之前 LC3 蛋白直接影响脂滴,同时 LC3-II/I 比值的大小可估计自噬水平的高低。(3)溶酶体只吞噬吞噬小体相关脂滴。(4)脂肪变性大多数出现在腺泡的 3 区。在组织化学免疫染色法中自噬更集中于中心静脉附近^[4]。(5)自噬与许多细胞内功能有关,最早是在肝细胞发现自噬可以维持能量平衡^[5]。(6)目前比较肯定的传递自噬信号的通路是磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)通路和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路。

2 自噬与肝脏中脂质合成

2.1 自噬与脂质合成通路 肝 X 受体/固醇调节元件结合蛋白(SREBP)1c 通路是肝脏中脂质从头合成和甘油三酯合成的主要调节机制。现在研究表明,自噬与 SREBP 存在潜在的关联,但并没有明显的直接作用^[6]。死骨片 1[sequestosome 1(SQSTM1)/p62]蛋白是一个参与自噬的关键蛋白,有研究表明,在转基因 1 型糖尿病小鼠肝脏中,p62 水平降低^[7]。该研究指出 p62 对肝脏脂质生成可能有作用,其机制可能是由于哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的复合体(mTORC1)通过活化脂质合成关键转录

调节器SREBP来调节脂质生成,而细胞需要p62来活化mTORC1,因此p62缺失会导致脂质生成增加。另一研究表明,蛋白酪氨酸磷酸酶受体 O (PTPRO, 主要存在于肺、肝中) 低表达会抑制自噬,PTPRO负向调节PI3K信号通路^[8]。在高脂喂养的C57BL/6小鼠和PTPRO^{-/-}小鼠中都表现出血甘油三酯和肝脏甘油三酯水平增加,但是在低脂饮食与高脂饮食喂养对比中,通过RT-PCR分析脂质储存基因表达,与C57BL/6小鼠相比,在PTPRO^{-/-}小鼠中与脂质合成相关基因如DGAT1、PPAR γ 和SREBP1c的表达增加;与 β 氧化相关基因如ACOX1、HMGCS2和CPT1的表达降低。该研究表明PTPRO通过抑制脂质合成基因,诱导氧化来调节脂代谢。以上两个研究表明了自噬与SREBP通路的关系并非是直接相关。

2.2 营养因素介导自噬与脂质合成 在体内禁食条件下,机体的胰岛素浓度减少,脂肪组织脂解作用不再受抑制,游离脂肪酸释放入血。这些游离脂肪酸由肝脏吸收并用来在体内产生酮类物质,或以甘油三酯形式一过性储存在脂滴中。在啮齿类动物这种机制会引起严重的肝脏中甘油三酯积累,称之为禁食诱导脂肪变性。C57BL/6小鼠在禁食条件下很容易发生脂肪变。在人类中也是如此,禁食36 h后,在影像(核磁共振)中显示肝脏脂肪增加^[4]。

在饮食诱导和基因敲除的自噬缺乏模型中有过报道,自噬的缺乏引起脂质生成增多。与野生型动物相比,肝脏特异性自噬缺乏小鼠并没有显示禁食诱导的脂肪变性。其余的脂滴数量更少、更小,肝脏中含有的甘油三酯含量更低。禁食诱导的脂肪变性缺乏首先在幼年小鼠(22 d)中发现,但是在8~12周龄的小鼠中确定了这一发现。这一发现证实了自噬与脂滴的形成和增长有关。在饥饿的野生型小鼠中,电镜下发现LC3(自噬小体形成所必需的)与脂滴共存,更加证明了这些发现^[4]。

之后的体外研究在不同的细胞系中(包括肝细胞)证实了这些发现。与对照组相比,LC3基因敲除的细胞生成少量脂滴和甘油三酯。不管是游离脂肪酸的摄取,还是甘油三酯合成或降解都受到影响,表明自噬缺乏时甘油三酯合成能力受损^[9]。

最近,在肝脏细胞或骨骼肌特异自噬缺乏的小鼠中发现代谢异常改善。研究表明,在肝脏自噬缺乏的成年小鼠中,控制饮食喂养,可减少禁食诱导的脂肪变。同时,在高脂饮食喂养后脂肪堆积并没有

发展或增加。与对照组相比,自噬缺乏小鼠脂肪酸和甘油三酯合成有关的基因表达降低。另一方面,与 β 氧化和甘油三酯分泌有关的基因表达也降低了^[10]。

3 自噬与肝脏中脂质分解

3.1 转录因子介导自噬与脂质分解 叉头框蛋白 O (FOXO) 转录因子缺乏与脂肪变性和血脂异常有关。敲除FOXO1/3/4 (LTKO) 的小鼠显示脂肪变性和高甘油三酯血症。这些小鼠中的自噬减少证实FOXO1是介导调节自噬的关键基因。FOXO转录因子1和3正向调节自噬相关基因(Atg)14。敲除肝脏Atg14基因使肝脏和血清中甘油三酯增加,反之在高脂饮食喂养的动物中过表达Atg14,减少了脂肪变性。在LTKO小鼠中,Atg14过表达,自噬增加,能够抵消脂质紊乱。与这些实验相反,在一小组有非酒精性脂肪性肝病的人群中显示,FOXO1表达增加^[4]。

转录因子 EB (TFEB) 可能是自噬的主要调节剂。TFEB与脂代谢有关,过表达TFEB可以抑制脂肪变性,同时TFEB可以抑制诱导脂肪变性的过程,它对于脂质分解的作用是通过激活过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子1 α -过氧化物酶体增殖物活化受体 α 通道和自噬共同介导的。过表达TFEB不会抵消自噬缺乏引起的脂肪变性,提示TFEB的功能依赖于自噬机制^[11]。

3.2 营养因素介导自噬与脂质分解 饥饿诱导肝脏自噬。研究表明,饥饿小鼠的肝脏中脂滴、吞噬小体、溶酶体和自噬溶酶体数量增加^[3]。饥饿使自噬活化是一个复杂的机制。脂质分解产生游离脂肪酸,通过线粒体 β 氧化,生成乙酰辅酶A和ATP。乙酰辅酶A是脂质、碳水化合物、蛋白质代谢的重要中间代谢产物,是营养状况的一个枢纽性物质,细胞内乙酰辅酶A是自噬的关键调节因子。营养性饥饿造成乙酰辅酶A的快速消耗并且通过减少自噬的抑制剂——活化的乙酰基转移酶EP300来诱导自噬^[12]。因此,脂肪分解不仅调节被动储存的脂肪量,而且主动控制细胞的代谢和能量的产生。

3.3 药物影响自噬与脂质分解 在高脂饮食喂养12周的C57BL/6小鼠中已经证实,自噬的激动剂如卡马西平和雷帕霉素在减少脂肪变性和改善胰岛素敏感性中有积极的作用。利用其刺激自噬的作用可治疗非酒精性脂肪性肝病的患者^[13]。

3.4 激素影响自噬与脂质分解 研究表明,T₃是调节组织代谢的关键因子。通过敲除Atg5的小鼠证

明, T_3 诱导肝细胞中依赖自噬的线粒体 β 氧化。 T_3 诱导脂肪分解增加了游离脂肪酸转运到线粒体以及 β 氧化的程度。 T_3 诱导自噬的机制还不确定,但是可能与 AMP 活化蛋白激酶调节线粒体自噬应答有关^[14]。

综上所述,自噬对肝细胞脂质分解和合成都有作用,而且自噬在早期和晚期的作用也并不相同,所以要动态的认识自噬对脂代谢以及体内能量代谢的影响。此外,由于自噬在营养变化和能量代谢方面对维持细胞内代谢平衡有重要作用,其可能成为治疗非酒精性脂肪性肝病及其相关并发症的一个潜在靶点。

参 考 文 献

- [1] Lavallard VJ, Gual P. Autophagy and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014; 120179. DOI: 10.1155/2014/120179.
- [2] Singh R, Kaushik S, Wang Y, et al. Autophagy regulates lipid metabolism[J]. Nature, 2009, 458 (7242): 1131-1135. DOI: 10.1038/nature07976.
- [3] Shibata M, Yoshimura K, Furuya N, et al. The MAP1-LC3 conjugation system is involved in lipid droplet formation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 382 (2): 419-423. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.03.039.
- [4] Kwanten WJ, Martinet W, Michielsen PP, et al. Role of autophagy in the pathophysiology of nonalcoholic fatty liver disease: a controversial issue[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (23): 7325-7338. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7325.
- [5] Madrigal-Matute J, Cuervo AM. Regulation of liver metabolism by autophagy[J]. Gastroenterology, 2016, 150 (2): 328-339. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.042.
- [6] Seo YK, Jeon TI, Chong HK, et al. Genome-wide localization of SREBP-2 in hepatic chromatin predicts a role in autophagy[J]. Cell Metab, 2011, 13 (4): 367-375. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.03.005.
- [7] Zhang Q, Li Y, Liang T, et al. ER stress and autophagy dysfunction contribute to fatty liver in diabetic mice[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11 (5): 559-568. DOI: 10.7150/ijbs.10690.
- [8] Zhang W, Hou J, Wang X, et al. PTPRO-mediated autophagy prevents hepatosteatosis and tumorigenesis[J]. Oncotarget, 2015, 6 (11): 9420-9433. DOI: 10.18632/oncotarget.3353.
- [9] Kim KH, Jeong YT, Oh H, et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine[J]. Nat Med, 2013, 19 (1): 83-92. DOI: 10.1038/nm.3014.
- [10] Shibata M, Yoshimura K, Tamura H, et al. LC3, a microtubule-associated protein1A/B light chain3, is involved in cytoplasmic lipid droplet formation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393 (2): 274-279. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.01.121.
- [11] Martinez-Lopez N, Singh R. Autophagy and lipid droplets in the liver[J]. Annu Rev Nutr, 2015, 35: 215-237. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071813-105336.
- [12] Madrigal-Matute J, Cuervo AM. Regulation of liver metabolism by autophagy[J]. Gastroenterology, 2016, 150 (2): 328-339. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.09.042.
- [13] Lin CW, Zhang H, Li M, et al. Pharmacological promotion of autophagy alleviates steatosis and injury in alcoholic and non-alcoholic fatty liver conditions in mice[J]. J Hepatol, 2013, 58 (5): 993-999. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.011.
- [14] Czaja MJ, Ding WX, Donohue TM Jr, et al. Functions of autophagy in normal and diseased liver[J]. Autophagy, 2013, 9 (8): 1131-1158. DOI: 10.4161/auto.25063.

(收稿日期:2016-01-25)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现3次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过5个汉字的名称不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织

· 综述 ·

长链非编码 RNAs 与脂肪组织的关系

王艳立 张林 胡茂清

【摘要】 长链非编码 RNAs (lncRNAs) 是长度大于 200 个核苷酸而无蛋白编码能力的功能性 RNA 分子。近年来研究表明, lncRNAs 可通过各种机制调控脂肪组织分化形成、功能结构维持及促进白色脂肪组织 (WAT) 棕色化, 特别是对棕色脂肪组织 (BAT) 的分化成熟发挥重要作用。同时, lncRNAs 与肥胖及代谢性疾病的发生、发展密切联系。

【关键词】 长链非编码 RNA; 脂肪组织; 肥胖

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (8167380)

Relationship between long noncoding RNAs and adipose tissue Wang Yanli*, Zhang Lin, Hu Maoqing. * Clinical Medical College of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Corresponding author: Hu Maoqing, Email: hmq63@yeah.net

【Abstract】 Long noncoding RNAs (lncRNAs) are a group of functional RNA molecules longer than 200 nucleotides without protein-coding capacity. Recent studies demonstrated that lncRNAs could regulate adipose tissue differentiation, maintain its function and structure, promote white adipose tissue (WAT) browning by various kinds of mechanisms. Particularly, lncRNAs play important roles in brown adipose tissue (BAT) differentiation and maturation. Besides, lncRNAs are closely associated with the development and progression of obesity and metabolic diseases.

【Key words】 Long noncoding RNAs; Adipose tissue; Obesity

Fund program: National Natural Science Foundation of China (8167380)

长链非编码 RNAs (lncRNAs) 是一大类多样性的 RNA 分子, 广泛存在于哺乳动物、植物、真菌和脊椎动物体内^[1]。lncRNAs 起初因不具备翻译功能而被认为是“转录噪音”^[2]。直到 lncRNA Xist 和 H19 被证明参与表观遗传调控, 才使人们初步认识到 lncRNAs 的基因功能。许多 lncRNAs 依赖于其二级或三级结构, 通过不同机制在多种生物学过程和疾病中表达上调或下调, 特异性敲除 lncRNAs 可影响机体的特定功能, 证实 lncRNAs 对机体的重要作用。越来越多的研究发现, lncRNAs 与脂肪组织的分化调控、功能维持紧密相关, 是肥胖及代谢性疾病新的调控靶点。本文对 lncRNAs 与脂肪组织的关系进行综述。

1 lncRNAs 的结构与功能

lncRNAs 是长度大于 200 个核苷酸的 RNA 分子, 其转录本因缺乏功能性的开放阅读框而不编码蛋白质^[3]。lncRNAs 可来源于蛋白编码基因转变、逆转录转座作用等^[4]。其由 RNA 聚合酶 II 转录后剪接及多聚核苷酸化而成, 转录本序列保守性较低, 一度被认为不具备基因功能^[3]。lncRNAs 结构复杂多样, 根据其与附近蛋白编码基因的相对位置可分为正义、反义、基因间、双向和增强子相关转录本等。根据其在细胞内的位置又可分为细胞核和细胞质 lncRNAs, 少数二者均有。通过表达 shRNAs (short hairpin RNAs) 能够减少人工培养细胞核 lncRNAs, 提示 lncRNAs 可在细胞核与细胞质之间穿梭, 但有待进一步证实^[5]。

大多数 lncRNAs 位于细胞核内, 发挥充当分子骨架、协助 mRNA 剪接或修饰染色质结构的作用^[6]。而位于细胞质内的 lncRNAs 有调节翻译、促进或抑制 mRNA 降解和充当 microRNA 前体的功

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.02.016

作者单位: 610075 成都中医药大学临床医学院 (王艳立); 610041 成都中医药大学第三附属医院内分泌科, 四川省糖尿病防治中心 (张林, 胡茂清)

通信作者: 胡茂清, Email: hmq63@yeah.net

能^[7]。LncRNAs功能多样,主要有表观遗传调节、转录调节、转录后调节 3 大主要功能。如HOX转录反义RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR),通过反式作用抑制HOXD位点基因转录,在表观遗传水平调控蛋白编码基因^[8]。Evf2可招募转录因子DLX2至相同增强子位置而诱导邻近蛋白编码基因的表达,作为共因子调节转录^[9]。Zeb2则可结合HOX位点转录mRNA区的内含子5'剪接位点,致使转录本不能进行有效的翻译及抑制ZEB2蛋白的表达^[10]。

2 LncRNAs 与脂肪细胞

2.1 LncRNAs 与脂肪细胞分化 非编码RNA可调控包括脂肪细胞在内的许多生物学发育过程,一些microRNAs已被证实能正向或反向调控脂肪细胞分化^[11]。LncRNAs在脂肪细胞分化中亦充当重要角色。

经多聚腺苷酸化选择RNAs大规模平行测序,研究者发现了175个lncRNAs在棕色脂肪组织(BAT)和白色脂肪组织(WAT)分化过程中上调或下调数倍,脂肪分化关键转录因子过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR γ)、CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP) α 随之发生同样变化^[12]。在上调的lncRNAs中,根据上调倍数筛选出了26个lncRNAs,并且发现它们的启动子与PPAR γ 或CEBP α 结合^[12]。通过RNA干扰介导的LOF(loss of function)描绘出了10个功能性的lncRNAs,敲除其基因后严重影响脂肪细胞分化成熟,称之为lnc-RAP-n(Regulated in Adipogenesis)^[12]。微阵列芯片技术发现,在BAT分化的第0天和第8天分别有520个上调和543个下调的lncRNAs,其中549个在BAT分化的不同阶段持续异常表达,使用实时定量PCR技术进一步证实了以上结果^[13]。另有研究显示,超过1500个lncRNAs在脂肪组织中表达,在不同脂肪组织中呈现出表达特异性。其中127个与BAT分化紧密相关,大多位于细胞核内,以PPAR γ 、C/EBP α 和C/EBP β 为靶点,称这些lncRNAs为lnc-BATEs^[14]。进一步研究发现,其中之一lnc-BATE1,在BAT中的表达比在WAT中多10~20倍,且在BAT分化过程中上调了30倍。基因敲除lnc-BATE1后棕色前体脂肪细胞分化受到抑制而WAT分化基因上调,敲除成熟BAT lnc-BATE1基因后BAT结构功能失调,提示

lnc-BATE1可能是BAT分化成熟和功能特性维持所必需。此外,研究发现lnc-BATE1基因缺失后线粒体的生物合成发生障碍及解耦联蛋白1水平表达下降,在低温下诱导WAT棕色化时发现lnc-BATE1高度表达,提示lnc-BATE1能促进产热作用及WAT棕色化^[14]。另有转录表达谱发现了21个在BAT分化和WAT棕色化过程中表达丰富lncRNAs,并筛选出了3个高度保守的基因间的lncRNAs(AK080070、3930402G23Rik、AK038898),其中敲除AK038898后BAT分化显著受损,称之为Blnc1(brown fat lncRNA1)^[15]。进一步研究发现它是BAT分化和米色脂肪细胞获得产热表型所需^[15]。以上研究均提示,lncRNAs对脂肪细胞分化尤其是对BAT分化发挥重要作用,但大量具体的功能性lncRNAs及其作用机制亟待更深入的研究。

2.2 LncRNAs 调控脂肪组织的机制 LncRNAs可通过影响临近或重叠的编码基因表达而发挥功能^[3]。使用基因本体论(gene ontology, GO)和途径分析筛选出了3个候选lncRNAs(Gm15051、Tmem189和Cebpd),发现它们可能分别通过与其临近的蛋白编码基因Hoxa1、C/EBP β 和C/EBP δ 相互作用而促进BAT分化^[13]。研究同样发现,脂肪细胞分化关键转录因子基因表达水平随lncRNAs的敲除而降低,提示lncRNAs可能是通过PPAR γ 、C/EBP α 等与其启动子区域结合发挥功能作用^[12]。LncRNA之一的lnc-RAP-1(Firre),可通过与核基质因子hnRNPU(heterogeneous ribonucleoprotein U)相互作用发挥调控作用,使抑制脂肪形成的编码因子相互聚拢,同时使染色质在细胞核内准确定位,推测hnRNPU-Firre调控通路可能是脂肪形成或其他生物学进程所需^[16]。LncRNAs已被证实可通过顺式或反式作用机制调控细胞分化。研究发现,BATE1可反式作用调控BAT分化,BATE1与hnRNPU结合形成核苷酸复合体,激活BAT基因程序和抑制WAT基因表达,但如何发挥其作用需更深入的研究^[14]。在BAT分化过程中Blnc1和EBF2(early B-cell factor 2)均显著表达,Blnc1的调控机制可能是与转录因子EBF2形成核糖核蛋白复合体,刺激促产热基因如解耦联蛋白1的表达,进一步研究显示Blnc1本身是EBF2的靶,因此形成一个调节回路促使脂肪细胞向产热

表型转化^[15]。另有研究显示, lncRNAs 可与 microRNA 相互作用, 促进脂肪细胞分化, 如基因敲除 microRNA 140 的前体脂肪细胞脂向分化能力大大受损, lncRNA NEAT1 表达亦显著降低, 提示 microRNA 140/lncRNA NEAT1 信号通路可能是脂肪细胞分化所需^[17]。lncRNAs 可在多种细胞环境中参与对细胞自噬的调控, 在人脐静脉内皮细胞研究中发现, lncRNAs 可诱导雷帕霉素靶蛋白通路激活而抑制细胞自噬, lncRNAs 是否通过细胞自噬途径调控脂肪细胞分化尚需证实。尽管目前对 lncRNAs 调控脂肪组织具体机制的研究结果并不多, 但现有的成果为未来进一步的研究提供了探索依据并指明了方向。

3 lncRNAs 与肥胖及代谢性疾病

3.1 lncRNAs 与肥胖 哺乳动物主要有两种类型的脂肪组织: WAT 主要把甘油三酯以能量形式储存, BAT 则燃烧脂质产生热能和消耗能量以抵御寒冷和肥胖, 了解 BAT 分化形成的具体调控机制是抵抗肥胖的关键。在对小鼠不同发育阶段脂肪细胞表达谱的分析发现, 前脂肪细胞较成熟脂肪细胞有上百个差异表达的 lncRNAs, 干扰这些 lncRNAs 后发现, 前脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化过程明显受阻, 表现为脂肪的聚集明显降低以及成熟标记物表达水平下降^[18]。类固醇 RNA 受体激动剂 (SRA) 在小鼠脂肪组织高表达, lncRNAs 与 SRA 结合后致使 ST2 间充质前体细胞过表达, 促进脂肪细胞分化^[19]。SRA 作为一种特殊的 lncRNAs, 敲除 SRA 的实验鼠较对照组抵抗高脂肪饮食的能力更强, 其脂肪含量下降, 糖耐量改善^[20]。微阵列芯片和其他先进技术揭示, lncRNAs 在脂肪组织发育分化过程中异常表达, 参与多能间充质干细胞的定向分化和前体脂肪细胞的最终分化, 正向调控脂肪组织, 特别是可促进 BAT 分化和 WAT 棕色化。因而, lncRNAs 有希望从基因水平防治肥胖的发生、发展。

3.2 lncRNAs 与其他代谢性疾病 lncRNAs 同时密切参与糖尿病和内分泌肿瘤等其他内分泌系统疾病的发生、发展。研究发现了 1 128 个 lncRNAs 在人胰岛表达, 大多数位于编码胰岛 β 细胞重要因子附近, 在胰岛 β 细胞培养基加入葡萄糖后, 部分 lncRNAs 表达上调, 提示 lncRNAs 与胰岛 β 细胞功能

相关^[21]。GLIS3 是重要的胰岛转录因子, 与 2 型糖尿病的基因变异紧密相关, 敲除 lncRNA HI-LNC25 后 GLIS3 mRNA 表达水平下降, 推测 HI-LNC25 可能与 2 型糖尿病发病相关^[22]。促肾上腺皮质激素受体的激活依赖于 lncRNA SRA1, 敲除人胚胎和肾上腺细胞 SRA1 后促肾上腺皮质激素受体表达水平降低, 提示 SRA1 对肾上腺功能起重要作用^[23]。lncRNAs 对维持机体正常生理节律起重要作用, 112 个 lncRNAs 在昼夜异常表达, 称之为 lncSNs, 其中 8 个依赖于视交叉-松果体通路, 摘除大鼠视交叉后昼夜节律消失^[24]。在饥饿或生长停滞状态下, 上调 lncRNA MEG3 的表达会抑制糖皮质激素受体 DNA 表达, 从而抑制基因组 DNA 中的糖皮质激素反应元件目标受体和糖皮质激素的转录反应^[25]。此外, lncRNAs 已被证实与一些内分泌肿瘤相关, 如乳腺、前列腺、卵巢、甲状腺和无功能垂体瘤等。以上研究均表明 lncRNAs 与内分泌系统疾病密切相关。

4 展望

lncRNAs 在 X 染色体失活、p53 介导的细胞凋亡、癌症转移和诱导多能干细胞重组等多种生理病理过程中充当重要角色, 成为多种疾病的潜在诊断标记物或治疗靶标。lncRNAs 的表达呈现出显著的组织特异性及时空特异性, 因此相对于 mRNA 或 microRNA 更有潜力成为一些疾病治疗的特异性靶标^[26]。研究提示, lncRNAs 在多种内分泌组织器官中异常表达, 对其发育和功能至关重要, 可能是代谢性疾病的发病因素。上述研究已阐明 lncRNAs 对脂肪细胞发育分化的功能作用及可能的机制, 在活体内证实 lncRNAs 的功能有益于更好地发现和提供更多目标性的 lncRNAs, 作为肥胖可行的治疗策略。未来尚需更多体内和体外的研究去进一步证实 lncRNAs 对脂肪组织的功能作用和特征。

参考文献

- [1] Au PC, Zhu QH, Dennis ES, et al. Long non-coding RNA-mediated mechanisms independent of the RNAi pathway in animals and plants[J]. RNA Biol, 2011, 8(3): 404-414.
- [2] Struhl K. Transcriptional noise and the fidelity of initiation by RNA polymerase II[J]. Nat Struct Mol Biol, 2007, 14(2): 103-105. DOI:10.1038/nsmb0207-103.
- [3] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: in-

- sights into functions[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3): 155-159. DOI: 10.1038/nrg2521.
- [4] Duret L, Chureau C, Samain S, et al. The Xist RNA gene evolved in eutherians by pseudogenization of a protein-coding gene[J]. *Science*, 2006, 312(5780): 1653-1655. DOI: 10.1126/science.1126316.
- [5] van Heesch S, van Iterson M, Jacobi J, et al. Extensive localization of long noncoding RNAs to the cytosol and mono- and polyribosomal complexes[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(1): R6. DOI: 10.1186/gb-2014-15-1-r6.
- [6] Tsai MC, Manor O, Wan Y, et al. Long noncoding RNA as modular scaffold of histone modification complexes[J]. *Science*, 2010, 329(5992): 689-693. DOI: 10.1126/science.1192002.
- [7] Karreth FA, Tay Y, Perna D, et al. *In vivo* identification of tumor-suppressive PTEN ceRNAs in an oncogenic BRAF-induced mouse model of melanoma[J]. *Cell*, 2011, 147(2): 382-395. DOI: 10.1016/j.cell.2011.09.032.
- [8] He S, Liu S, Zhu H. The sequence, structure and evolutionary features of HOTAIR in mammals[J]. *BMC Evol Biol*, 2011, 11: 102. DOI: 10.1186/1471-2148-11-102.
- [9] Engström PG, Suzuki H, Ninomiya N, et al. Complex Loci in human and mouse genomes[J]. *PLoS Genet*, 2006, 2(4): e47. DOI: 10.1371/journal.pgen.0020047.
- [10] Beltran M, Puigñí, Peña C, et al. A natural antisense transcript regulates Zeb2/Sip1 gene expression during Snail1-induced epithelial-mesenchymal transition[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(6): 756-769. DOI: 10.1101/gad.455708.
- [11] Alexander R, Lodish H, Sun L. MicroRNAs in adipogenesis and as therapeutic targets for obesity[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(5): 623-636. DOI: 10.1517/14728222.2011.561317.
- [12] Sun L, Goff LA, Trapnell C, et al. Long noncoding RNAs regulate adipogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(9): 3387-3392. DOI: 10.1073/pnas.1222643110.
- [13] You LH, Zhu LJ, Yang L, et al. Transcriptome analysis reveals the potential contribution of long noncoding RNAs to brown adipocyte differentiation[J]. *Mol Genet Genomics*, 2015, 290(5): 1659-1671. DOI: 10.1007/s00438-015-1026-6.
- [14] Alvarez-Dominguez JR, Bai Z, Xu D, et al. De novo reconstruction of adipose tissue transcriptomes reveals long non-coding RNA regulators of brown adipocyte development[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(5): 764-776. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.04.003.
- [15] Zhao XY, Li S, Wang GX, et al. A long noncoding RNA transcriptional regulatory circuit drives thermogenic adipocyte differentiation[J]. *Mol Cell*, 2014, 55(3): 372-382. DOI: 10.1016/j.molcel.2014.06.004.
- [16] Hacisuleyman E, Goff LA, Trapnell C, et al. Topological organization of multichromosomal regions by the long intergenic noncoding RNA Firre[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21(2): 198-206. DOI: 10.1038/nsmb.2764.
- [17] Gernapudi R, Wolfson B, Zhang Y, et al. MicroRNA 140 promotes expression of long noncoding RNA NEAT1 in adipogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 36(1): 30-38. DOI: 10.1128/MCB.00702-15.
- [18] Cooper DR, Carter G, Li P, et al. Long non-coding RNA NEAT1 associates with SRp40 to temporally regulate PPAR γ 2 splicing during adipogenesis in 3T3-L1 Cells[J]. *Genes (Basel)*, 2014, 5(4): 1050-1063. DOI: 10.3390/genes5041050.
- [19] Xu B, Gerin I, Miao H, et al. Multiple roles for the non-coding RNA SRA in regulation of adipogenesis and insulin sensitivity[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14199. DOI: 10.1371/journal.pone.0014199.
- [20] Liu S, Sheng L, Miao H, et al. SRA gene knockout protects against diet-induced obesity and improves glucose tolerance[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(19): 13000-13009. DOI: 10.1074/jbc.M114.564658.
- [21] Morán I, Akerman I, van de Bunt M, et al. Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(4): 435-448. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.08.010.
- [22] Nogueira TC, Paula FM, Villate O, et al. GLIS3, a susceptibility gene for type 1 and type 2 diabetes, modulates pancreatic beta cell apoptosis via regulation of a splice variant of the BH3-only protein Bim[J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(5): e1003532. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003532.
- [23] Xu B, Yang WH, Gerin I, et al. Dax-1 and steroid receptor RNA activator (SRA) function as transcriptional coactivators for steroidogenic factor 1 in steroidogenesis[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(7): 1719-1734. DOI: 10.1128/MCB.01010-08.
- [24] Coon SL, Munson PJ, Cherukuri PF, et al. Circadian changes in long noncoding RNAs in the pineal gland[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(33): 13319-13324. DOI: 10.1073/pnas.1207748109.
- [25] Kino T, Hurt DE, Ichijo T, et al. Noncoding RNA gas5 is a growth arrest- and starvation-associated repressor of the glucocorticoid receptor[J]. *Sci Signal*, 2010, 3(107): ra8. DOI: 10.1126/scisignal.2000568.
- [26] Cabili MN, Trapnell C, Goff L, et al. Integrative annotation of human large intergenic noncoding RNAs reveals global properties and specific subclasses[J]. *Genes Dev*, 2011, 25(18): 1915-1927. DOI: 10.1101/gad.17446611.

(收稿日期: 2016-04-01)

· 综述 ·

microRNA 与脂肪组织慢性低度炎性反应

高晶扬 张曼娜 曲仲

【摘要】 脂肪组织慢性低度炎性反应是肥胖、2 型糖尿病、高血压、心血管疾病等代谢性疾病的中心环节。研究脂肪组织慢性低度炎性反应的精确调控过程,对于预防和治疗肥胖及相关疾病有重要意义。microRNA 是一类非编码 RNA,具有调节基因表达的功能。研究显示,microRNA 对脂肪组织巨噬细胞、经典炎性反应信号通路及炎性因子、抗炎因子等具有调控作用。

【关键词】 慢性低度炎症;microRNA;脂肪组织;炎症因子

microRNA and chronic low-grade inflammation of adipose tissue Gao Jingyang, Zhang Manna, Qu Shen. Department of Endocrinology, The Tenth People's Hospital of Shanghai, Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Zhang Manna, Email: mannazhang@126.com

【Abstract】 Chronic low-grade inflammation in adipose tissue is the central link of obesity, type 2 diabetes, hypertension, cardiovascular disease and other metabolic diseases. It is important to study the regulation of chronic low-grade inflammation in adipose tissue, which will help us to prevent and treat obesity and related diseases. MicroRNA is a class of small non-coding RNA, and is responsible for the regulation of gene expression. Studies show that miRNA could regulate macrophage, classical inflammatory signaling pathway and inflammatory factors and anti-inflammatory factors.

【Key words】 Chronic low-grade inflammation; MicroRNA; Lipid metabolism; Inflammatory cytokines

肥胖与 2 型糖尿病、高血压、心血管疾病等代谢性疾病密切相关,而脂肪细胞数目增加或体积增大是肥胖的重要病理生理过程。研究证实,肥胖患者中的白色脂肪组织过度增生,是脂肪组织呈慢性低度炎性反应状态的起点,其特征为局部促炎因子增多、抗炎因子减少以及大量巨噬细胞浸润,可影响胰岛素信号转导、诱导氧化应激、损伤血管内皮,导致胰岛素抵抗及心血管疾病^[1-2]。因此,了解脂肪细胞慢性炎性状态的具体调控机制对于寻找治疗肥胖及相关代谢性疾病的药物有重要意义。microRNA (miRNA) 是一类高度保守的非编码 RNA (22 个核苷酸),可通过参与转录后翻译过程来调节靶基因表达^[3]。以下将重点阐述 miRNA 对脂肪组织慢性炎性反应状态的调控作用,主要包括对巨噬细胞、经典炎性反应信号通路及炎性因子、经典趋化因子、抗炎因子的调控作用。

1 miRNA 调控巨噬细胞

巨噬细胞功能与脂肪组织的慢性炎性状态密切相关,是导致肥胖及相关代谢性疾病的重要因素。肥胖时巨噬细胞逐渐迁入脂肪组织中,并聚集增加,产生大量的促炎细胞因子、趋化因子等。巨噬细胞可分为 M1 型或经典激活型(促炎)和 M2 型或变异激活型(抗炎),随着肥胖加重,M2 型向 M1 型细胞转化增多,从而加重炎性反应过程^[4]。

研究发现,miRNA-223 在调控脂肪组织巨噬细胞功能方面发挥重要作用。给予 miRNA-223^{-/-} 小鼠高脂饮食后,小鼠内脏脂肪炎性反应及胰岛素抵抗程度均明显增加,同时伴有内脏脂肪组织中巨噬细胞比例上升(以 M1 型巨噬细胞比例上升的经典促炎途径为主)。进一步研究发现,miRNA-223 可通过沉默同源盒蛋白 Pknox1 基因来抑制巨噬细胞的促炎活化作用,并产生抗炎作用^[5]。2015 年,该团队进一步研究证实:过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 可与 miRNA-223 前体的启动子区结合,增加 miRNA-223 的表达,调节下游靶基因的表达(Rasal

和Nfat5),以改变细胞对各类刺激的反应,达到调控巨噬细胞极化的作用^[6]。除miRNA-223外,可促进M1型巨噬细胞极化的miRNA还包括miRNA-9、miRNA-127、miRNA-155和miRNA-125b;与诱导M2型巨噬细胞极化有关的miRNA包括miRNA-124、miRNA-34a、let-7c、miRNA-132、miRNA-146a和miRNA-125a-5p^[7]。但这些miRNA能否成为肥胖慢性炎症状态的治疗靶点,仍需要将来更多的研究证实。

2 miRNA 调控核因子- κ B抑制蛋白(I κ B)激酶 β (IKK β)/核因子- κ B通路

核因子- κ B是导致脂肪组织慢性炎症反应的重要信号转导通路之一。核因子- κ B通常与抑制因子I κ B相结合,以非活性形式存在于胞质中,当细胞受到上游炎症刺激因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1、细菌脂多糖等的作用时,I κ B在IKK β 的作用下被磷酸化进而降解,使核因子- κ B激活,产生大量的炎症因子。目前研究已证实多个miRNA与IKK β /核因子- κ B通路之间存在密切联系,以放大或减少炎症反应。

Strum等^[8]发现,miRNA-132在脂肪细胞中过表达可激活核因子- κ B信号通路,而用miRNA-132抑制剂处理前脂肪细胞,可通过减少p65乙酰化及I κ B降解,抑制核因子- κ B信号通路;当miRNA-145过表达时亦可通过促进p65乙酰化来激活核因子- κ B信号通路。miRNA-33、miRNA-223则抑制IKK β /核因子- κ B通路活性。其中,miRNA-33可与受体相互作用蛋白140(RIP140)3'端非翻译区结合,使RIP140 mRNA沉默,抑制RIP140与核因子- κ B的共激活作用,使炎症因子TNF- α 、IL-1 β 产生减少;而miRNA-223则通过减少p65乙酰化,抑制核因子- κ B信号通路^[5,9]。

除上述miRNA可调节核因子- κ B信号通路外,核因子- κ B信号通路亦可作用于miRNA的表达,如该通路激活时,miRNA-146b、miRNA-155、miRNA-223的表达明显上调,其中miRNA-155与miRNA-223存在相互协同作用,在各类组织的炎症反应中扮演重要角色。此外,某些miRNA的启动子序列可包含核因子- κ B的结合位点,核因子- κ B通路激活时可开启miRNA转录,如在脂肪细胞中,核因子- κ B被激活后与miRNA-146b启动子上的核因子- κ B位点结合,使miRNA-146b转录增多,诱导炎症反应^[10]。但亦有

研究表明,miRNA-146a/b是负性炎症调节因子,可通过抑制核因子- κ B信号通路,减少炎症反应^[11]。

3 miRNA 调控经典炎症因子 TNF- α 、IL-6

TNF- α 是巨噬细胞分泌的经典炎症因子,它的过度表达及分泌可以激活下游核因子- κ B信号通路,开启慢性炎症反应。目前已知有多种miRNA可调控TNF- α 的表达。其中,miRNA-155可通过与TNF- α 基因的3'端非翻译区结合或调控TNF- α 转录的抑制因子,促进TNF- α 的表达^[12]。miRNA-145可通过促进p65乙酰化(激活核因子- κ B信号通路)或下调ADAM17(增加TNF- α 与细胞膜的结合),增加TNF- α 的表达^[13-14]。研究发现,抑制TNF- α 表达的miRNA包括miRNA-146、miRNA-181a、miRNA-221、miRNA-29b、miRNA-1934和miRNA-346^[15]。其中,miRNA-146-b呈核因子- κ B依赖性抑制炎症反应,其作用靶点为IL-1受体相关激酶1和肿瘤坏死因子受体相关因子6^[11]。

越来越多的研究开始关注到TNF- α 可通过改变相关miRNA的表达,影响人类脂肪组织来源的间充质干细胞的分化过程^[16]。Kim等^[17]研究发现,在高脂饮食小鼠白色脂肪组织及TNF- α 刺激的小鼠脂肪细胞中,TNF- α 可通过增强p65与miRNA-130启动子区域结合,使miRNA-130转录增多,进而影响脂肪细胞分化。此外,TNF- α 还可通过促进miRNA-335、miRNA-221、miRNA-222的表达,抑制miRNA-103、miRNA-143的表达,调控脂代谢和脂肪生成^[15,18]。

IL-6是由单核细胞、巨噬细胞、T细胞、B细胞等分泌的一种多肽物质,在炎症反应中起核心调节作用,是炎症免疫反应的重要介质。Chen等^[19]发现,过表达miRNA-223可抑制信号转导与转录激活因子3蛋白的表达,以减少IL-6及IL-1 β 的产生。除miRNA-223外,miRNA-146a/b、miRNA-329、miRNA-23a和let-7c均可导致IL-6减少,其中miRNA-146a/b可能抑制IL-1受体相关激酶或Notch1信号通路;miRNA-329的作用靶点为核因子- κ B的p65活化;miRNA-23a和let-7c则可直接抑制IL-6的表达^[11,20-21]。此外,IL-6本身亦可抑制miRNA-223、miRNA-200c、miRNA-200s、miRNA-142-3p的表达来介导炎症反应过程^[15]。以上研究结果提示,IL-6可与多种miRNA相互调节,参与炎症反应过程。

4 miRNA 调控趋化因子配体 2(CCL2)

CCL2是最早发现并被广泛研究的CC类趋化

因子家族的成员之一,激活核因子- κ B可促使CCL2转录增多,通过趋化作用选择性地募集单核细胞,引起慢性炎症反应^[22]。研究表明,某些特定的miRNA可通过调控CCL2的分泌来参与慢性炎症反应过程。研究发现,11个miRNA在肥胖患者样本中下调,其中10个影响脂肪细胞中CCL2水平,9个miRNA(miRNA-26a、miRNA-92a、miRNA-126、miRNA-143、miRNA-193a、miRNA-193b、miRNA-652、let-7a和let-7d)显著抑制CCL2分泌,而miRNA-145则促进CCL2产生。进一步研究发现,miRNA-126可与CCL2 mRNA的3'端非翻译区直接结合,抑制CCL2 mRNA的表达;而miRNA-193b过表达可通过影响多个转录因子的表达(如禽网状内皮组织病毒癌基因相关B、信号转导与转录激活因子6、MYC相关因子X、E26转化特异性序列-1)导致CCL2的表达下调,而抑制miRNA-193b的表达则可使CCL2表达上调^[23]。另一项研究进一步证实了miRNA-126和miRNA-193b可在转录水平直接或间接调控脂肪细胞中CCL2的分泌,从而调控炎症细胞趋化及脂肪组织炎症反应^[21]。此外,miRNA-132过表达时可与Sirt1基因3'端非翻译区结合,激活核因子- κ B信号通路,导致CCL2产生增多^[8]。

5 脂联素调控 miRNA

脂联素是由脂肪组织特异性分泌的经典抗炎因子,能提高胰岛素敏感性,增强脂肪酸 β 氧化,抵制血管炎症反应,并在代谢综合征患者中分泌减少^[24]。目前已报道多个miRNA可调控脂联素的表达,如miRNA-378可直接与脂联素基因3'端非翻译区结合,减少脂联素的产生^[25]。在人类脂肪细胞中miRNA-193b可通过影响核因子及核受体相互作用蛋白1,促进脂联素的表达^[26]。miRNA-221则可与脂联素受体结合蛋白共同作用,抑制脂联素受体1的转录,间接调控脂联素的信号通路^[27]。亦有报道表明,miRNA-221可通过过氧化物酶体增殖物活化受体信号通路,抑制脂联素受体1的表达,影响脂联素信号通路^[28]。

近年研究表明,脂联素亦可通过调节多个miRNA以发挥其抗炎作用。Ge等^[29]发现,过表达脂联素时,miRNA-883b-5p与miRNA-1934表达均上调。进一步研究发现,miRNA-883b-5p可通过下调脂多糖结合蛋白表达,导致脂多糖结合蛋白功能和

Toll样受体4信号通路受抑制,减弱炎症反应;但miRNA-1934抑制炎症反应的机制尚不明确。此外,Subedi和Park^[30]用球形脂联素处理巨噬细胞后发现,B细胞融合集群mRNA、miRNA-155前体、miRNA-155均增多,表明球形脂联素通过激活B细胞融合集群mRNA转录,使miRNA-155产生增加。

综上所述,miRNA在脂肪组织慢性炎症反应过程中发挥重要作用,它可通过调节巨噬细胞、经典炎症因子及信号通路、趋化因子以及抗炎因子的表达,放大或减弱炎症反应,并刺激或抑制脂肪细胞分化,调节脂肪组织的代谢和内分泌功能。但由于单个miRNA可调控多个靶基因的表达,而某个靶基因可同时受多个miRNA调控,要寻找到能有效治疗慢性低度炎症反应所致相关疾病的药物靶点,并将其运用于临床仍需要长期大量的研究,目前miRNA已成为治疗肥胖及相关疾病的重要药物靶点。

参 考 文 献

- [1] Zhou J, Xu H, Huang K. Organoselenium small molecules and chromium(III) complexes for intervention in chronic low-grade inflammation and type 2 diabetes [J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(8):823-834.
- [2] Ge Q, Brichard S, Yi X, et al. microRNAs as a new mechanism regulating adipose tissue inflammation in obesity and as a novel therapeutic strategy in the metabolic syndrome [J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014:987285. DOI:10.1155/2014/987285.
- [3] Arner P, Kulyté A. MicroRNA regulatory networks in human adipose tissue and obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(5):276-288. DOI:10.1038/nrendo.2015.25.
- [4] Maury E, Brichard SM. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 314(1):1-16. DOI: 10.1016/j.mce.2009.07.031.
- [5] Zhuang G, Meng C, Guo X, et al. A novel regulator of macrophage activation: miR-223 in obesity-associated adipose tissue inflammation [J]. *Circulation*, 2012, 125(23):2892-2903. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.087817.
- [6] Ying W, Tseng A, Chang RC, et al. MicroRNA-223 is a crucial mediator of PPAR γ -regulated alternative macrophage activation [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(11):4149-4159. DOI:10.1172/JCI81656.
- [7] Essandoh K, Li Y, Huo J, et al. MiRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response [J]. *Shock*, 2016, 46(2):122-131. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000604.

- [8] Strum JC, Johnson JH, Ward J, et al. MicroRNA 132 regulates nutritional stress-induced chemokine production through repression of SirT1 [J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23 (11) : 1876-1884. DOI:10.1210/me.2009-0117.
- [9] Ho PC, Chang KC, Chuang YS, et al. Cholesterol regulation of receptor-interacting protein 140 via microRNA-33 in inflammatory cytokine production [J]. *FASEB J*, 2011, 25 (5) : 1758-1766. DOI:10.1096/fj.10-179267.
- [10] Shi C, Zhu L, Chen X, et al. IL-6 and TNF- α induced obesity-related inflammatory response through transcriptional regulation of miR-146b [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34 (5) : 342-348. DOI: 10.1089/jir.2013.0078.
- [11] Bhaumik D, Scott GK, Schokrpur S, et al. MicroRNAs miR-146 a/b negatively modulate the senescence-associated inflammatory mediators IL-6 and IL-8 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2009, 1 (4) : 402-411. DOI:10.18632/aging.100042.
- [12] Tili E, Michaille JJ, Cimino A, et al. Modulation of miR-155 and miR-125b levels following lipopolysaccharide/TNF- α stimulation and their possible roles in regulating the response to endotoxin shock [J]. *J Immunol*, 2007, 179 (8) : 5082-5089.
- [13] Etzrodt M, Cortez-Retamozo V, Newton A, et al. Regulation of monocyte functional heterogeneity by miR-146a and Relb [J]. *Cell Rep*, 2012, 1 (4) : 317-324. DOI:10.1016/j.celrep.2012.02.009.
- [14] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF- κ B-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103 (33) : 12481-12486. DOI:10.1073/pnas.0605298103.
- [15] Marques-Rocha JL, Samblas M, Milagro FI, et al. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases [J]. *FASEB J*, 2015, 29 (9) : 3595-3611. DOI:10.1096/fj.14-260323.
- [16] Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan G, et al. MicroRNA-145 regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells [J]. *Cell*, 2009, 137 (4) : 647-658. DOI:10.1016/j.cell.2009.02.038.
- [17] Kim C, Lee H, Cho YM, et al. TNF α -induced miR-130 resulted in adipocyte dysfunction during obesity-related inflammation [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587 (23) : 3853-3858. DOI:10.1016/j.febslet.2013.10.018.
- [18] Chou WW, Wang YT, Liao YC, et al. Decreased microRNA-221 is associated with high levels of TNF- α in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells from obese woman [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32 (1) : 127-137. DOI:10.1159/000350131.
- [19] Chen Q, Wang H, Liu Y, et al. Inducible microRNA-223 down-regulation promotes TLR-triggered IL-6 and IL-1 β production in macrophages by targeting STAT3 [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (8) : e42971. DOI:10.1371/journal.pone.0042971.
- [20] Garg M, Potter JA, Abrahams VM. Identification of microRNAs that regulate TLR2-mediated trophoblast apoptosis and inhibition of IL-6 mRNA [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10) : e77249. DOI:10.1371/journal.pone.0077249.
- [21] Klötting N, Berthold S, Kovacs P, et al. MicroRNA expression in human omental and subcutaneous adipose tissue [J]. *PLoS One*, 2009, 4 (3) : e4699. DOI: 10.1371/journal.pone.0004699.
- [22] 张哲, 王艳红. 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1/CCL2) 与肿瘤关系的研究进展 [J]. *中国临床医学*, 2008, 5 : 735-737.
- [23] 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. DOI:10.2337/db11-1508.
- [24] 王芳, 顾鸣敏, 王铸钢. 脂联素的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2008, 8 : 1549-1552.
- [25] Ishida M, Shimabukuro M, Yagi S, et al. MicroRNA-378 regulates adiponectin expression in adipose tissue; a new plausible mechanism [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (11) : e111537. DOI 10.1371/journal.pone.0111537.
- [26] Belarbi Y, Mejhert N, Lorente-Cebrián S, et al. MicroRNA-193b controls adiponectin production in human white adipose tissue [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (8) : E1084-E1088. DOI: 10.1210/jc.2015-1530.
- [27] Chen CF, Huang J, Li H, et al. MicroRNA-221 regulates endothelial nitric oxide production and inflammatory response by targeting adiponectin receptor 1 [J]. *Gene*, 2015, 565 (2) : 246-251. DOI:10.1016/j.gene.2015.04.014.
- [28] Meerson A, Traurig M, Ossowski V, et al. Human adipose microRNA-221 is upregulated in obesity and affects fat metabolism downstream of leptin and TNF- α [J]. *Diabetologia*, 2013, 56 (9) : 1971-1979. DOI:10.1007/s00125-013-2950-9.
- [29] Ge Q, Gérard J, Noël L, et al. MicroRNAs regulated by adiponectin as novel targets for controlling adipose tissue inflammation [J]. *Endocrinology*, 2012, 153 (11) : 5285-5296. DOI: 10.1210/en.2012-1623.
- [30] Subedi A, Park PH. Autocrine and paracrine modulation of microRNA-155 expression by globular adiponectin in RAW 264.7 macrophages: involvement of MAPK/NF- κ B pathway [J]. *Cytokine*, 2013, 64 (3) : 638-641. DOI: 10.1016/j.cyt.2013.09.011.

(收稿日期:2016-02-15)