

• 综述 •

维生素 D 以肠道菌群为靶点治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展

张晓蕾 敖娜 都健

中国医科大学附属第四医院内分泌代谢内科 沈阳, 110032

通信作者: 都健, Email: dujianbox@126.com

【摘要】 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发病率逐年增加, 相关研究已经证实, 肠道菌群与 NAFLD 的发生、发展密切相关, 合理利用肠道菌群的调节作用可以增强肠道黏膜屏障作用, 减少肝脏炎症反应, 促进能量物质代谢, 从而对 NAFLD 有一定的积极治疗作用。维生素 D 除了调节钙、磷代谢外, 近年来其骨骼外的作用越来越得到重视, 而且已有证据表明, 维生素 D 与肠道菌群存在紧密联系。以下就维生素 D 对肠道菌群的影响、肠道菌群对 NAFLD 的干预作用以及维生素 D 如何靶向肠道菌群, 进而影响 NAFLD 结局的可能机制进行阐述。

【关键词】 维生素 D; 肠道菌群; 非酒精性脂肪性肝病

基金项目: 北京医卫健康公益基金会项目 (hxkt60); 辽宁省高等学校基本科研项目 (LQNK201715)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.006

Advances in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease with vitamin D targeting intestinal flora

Zhang Xiaolei, Ao Na, Du Jian. Department of Endocrinology and Metabolism, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110032, China

Corresponding author: Du Jian, Email: dujianbox@126.com

【Abstract】 The incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) increases year by year, and relevant studies have confirmed that intestinal flora is closely related to the occurrence and development of NAFLD. Proper use of the regulatory role of intestinal flora can enhance the role of intestinal mucosal barrier, reduce the inflammatory reaction in the liver and enhance the metabolism of energy substances, thus playing a positive role in the treatment of NAFLD. In addition to regulating the metabolism of calcium and phosphorus, vitamin D has received more and more attention in recent years for its role outside the bone, and there has been evidence that vitamin D is directly related to the intestinal flora. The effects of vitamin D on intestinal flora, the intervention effect of intestinal flora on NAFLD, and how vitamin D targets intestinal flora and thus affects the outcome of NAFLD are described below.

【Key words】 Vitamin D; Intestinal flora; Non-alcoholic fatty liver disease

Fund program: Beijing Medical and Health Public Welfare Association Project (hxkt60); Basic Scientific Research Project of Institutions of Higher Learning in Liaoning Province (LQNK201715)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.006

随着人们生活水平的日益提高, 非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的发病率逐年攀升, 据估计到 2030 年时, 成年人 (年龄 ≥ 15 岁) 中 NAFLD 患病率将达到 33.5%, 由 NAFLD 所致的失代偿性肝硬化的发病率将增加 168%^[1]。NAFLD 患者没有过多酒精的摄入, 却存在肝功能异常, 在病理上表现为超过 5% 的肝细胞存在脂肪变性, NAFLD 与遗传易感性和胰岛素抵抗 (IR) 密切相关, 是代谢综合症的肝脏表现^[2]。随着宏基因组学技术的广泛应用, 越来越多

的证据表明, 肠道菌群与 NAFLD 的发生、发展密切相关^[3]。维生素 D 是调节体内钙和磷代谢的主要维生素, 但在骨骼作用之外, 在炎症性肠病、动脉硬化、组织纤维化、免疫和抗肿瘤中具有独特的作用, 而且在一般人群和慢性病患者中均存在维生素 D 缺乏的现象^[4]。越来越多的流行病学数据表明, 维生素 D 缺乏与肥胖和 NAFLD 存在关联, 维生素 D 可能参与脂肪组织功能障碍和 NAFLD 的发展, Cho 等^[5]调查了 3 878 名韩国青少年, 发现维生素 D 缺乏

的个体发生 NAFLD 的风险增加。维生素 D 在肝脏中可发挥抗炎、抗增殖和抗纤维化作用。本文将就维生素 D 靶向肠道菌群治疗 NAFLD 的研究进展作以阐述。

1 维生素 D 与肠道菌群

维生素 D 是人体必需的一种脂溶性维生素,天然维生素 D 需通过肝脏和肾脏中的羟化酶作用转化为生理活性维生素 D—— $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, 活性维生素 D 和维生素 D 受体(VDR)形成复合物,再进入细胞核发挥作用。维生素 D 主要参与体内钙、磷代谢,但现有研究证实,维生素 D 不仅局限于骨骼效应,其骨骼外的效应也越来越受到人们的重视,维生素 D 对包括炎症性肠病、动脉硬化、NAFLD 等均有一定治疗作用^[6]。

肠道菌群是栖息于消化道内的大量微生物群,具有调节代谢、黏膜屏障生理、免疫和炎症反应信号等多种功能。基础研究显示,人类肠道菌群由超过 10^{14} 个、5 000 多种细菌组成。最新研究显示,人体细菌总数可达 40 万亿,其中绝大多数为厌氧菌^[7]。正常人胃肠道细菌分为 6 大门,厚壁菌门和拟杆菌门占 90% 以上^[8]。由于不同环境下肠道菌群会产生一定的变化,而机体多种疾病均存在肠道菌群组成及丰度的变化,适时改变肠道菌群对疾病预后有一定的影响。

Wang 等^[9]对来自德国北部 1 812 人的全基因组关联分析(GWAS)发现,伴随 VDR 基因表达的不同,整体菌群以及单个菌株也随之变化,VDR 是肠道菌群形成的关键宿主因子。维生素 D 和 VDR 结合后可以通过调节抗菌肽的表达来影响肠道菌群的组成和功能,从而避免肠道菌群失调^[10]。维生素 D 与 VDR 结合后,可引起丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 5 的过表达,抑制 p38 激酶活性,导致白细胞介素(IL)-6 下降^[11]。维生素 D 通过抑制核因子- κB 信号通路的激活来降低炎症因子 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等的表达,从而减少肠道炎症反应^[12]。维生素 D 缺乏将损害小鼠肠道微生物群和代谢物的组成,导致结肠黏液层变薄,增加细菌向肠系膜淋巴结的易位,而补充维生素 D 后可显著降低小鼠粪便中有害细菌的丰度^[13]。王磊等^[14]发现,孕期维生素 D 缺乏会导致子代大鼠结肠 cAMP 的 mRNA 和蛋白表达水平降低,肠道乳酸菌丰度降低,补充维生素 D 后,子代大鼠结肠 cAMP 蛋白表达水平明显升高。昌雪莲等^[15]发现,孕期及婴儿早期适当补充钙

剂及维生素 D 可促进婴儿乳酸菌的生长。上述证据表明,维生素 D 水平与肠道菌群有一定相关性。

2 肠道菌群与 NAFLD

NAFLD 有广泛的临床表现形式,而且是多系统的疾病,与 IR、动脉粥样硬化等密切相关,属于代谢相关性疾病的肝脏表现。Tilg 和 Moschen^[16]提出了“多重并行打击”理论来解释 NAFLD 的发病机制,并认为其与环境因素、基因突变、氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、肠道微生态失调等多重因素相关。研究发现,NAFLD 患者普遍存在微生态失调的现象,包括细菌易位和肠道细菌过度生长,其特点是厚壁菌门比例增加,拟杆菌门比例下降^[17]。通过限制脂肪摄入可以增加拟杆菌门的比例,菌群改变是脂肪聚集的独立危险因素,肠道菌群失调常导致一系列严重的代谢相关性疾病^[18]。目前 NAFLD 尚无确切治疗方法,肠道菌群可能具有一定的治疗作用。靶向肠道菌群治疗 NAFLD 的机制可能如下。

2.1 减轻肝脏炎症反应 有害的肠道细菌及其代谢产物可通过门静脉系统进入肝脏,引起肝脏免疫反应的变化,最终导致肝脏损伤,这是肠-肝轴的概念。其中,肝脏 Toll 样受体(TLR)在肠-肝轴中发挥重要作用^[19]。在正常人群中 TLR 信号处于关闭状态,但当肠道微生态失调后有害细菌及其代谢产物将激活 TLR 的表达,上调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12 和单核细胞趋化蛋白的转录,引起下游发生炎症反应,TLR 信号长时间处于激活状态将导致氧化应激、免疫失调、IR 等,从而引发肝脏炎症反应,最终发生 NAFLD。Kanmani 和 Kim^[20]证实,乳酸杆菌通过作用于 TLR 信号通路中的负调控蛋白激酶和核因子- κB 信号途径,可以显著减少肝 HepG2 细胞的炎症反应。而且乳酸杆菌和双歧杆菌的益生菌混合物通过 G 蛋白耦联受体 109a 及其代谢物丁酸盐,减轻 NAFLD 大鼠全身性肥胖和炎症反应^[21]。益生菌产生的短链脂肪酸可以增强肠上皮黏膜屏障功能,并为肠道上皮细胞提供能量,促进肠上皮细胞的自我修复,防止有害物质通过肠-肝轴进入肝脏。

2.2 竞争黏附位点 当肠道菌群失调时,肠道中的有害致病菌可诱发炎症反应,使 TNF- α 等表达增加。脂多糖可以通过 TNF- α 的促炎作用引起 NAFLD,许多益生菌包括双歧杆菌和乳酸杆菌,都是缺乏脂多糖的革兰阳性菌,可以通过与肠道黏膜的黏附位点定植而竞争性的减少肠道致病菌的黏附位点,从而有效保护肠道黏膜屏障,阻止致病菌在肠道的定植和易位^[22]。

2.3 促进能量物质代谢 NAFLD患者肠道多形类杆菌比例增加,该细菌可以分解糖苷键,使肠道无法吸收的植物多糖降解为可吸收的单糖,从而增加能量摄入,加重 IR 和肝脏负荷^[23]。而益生菌可以通过调节肠道上皮TLR2的表达来增加 IgA 水平,增强能量物质的代谢,避免脂肪蓄积,对NAFLD有一定的治疗作用。

3 维生素 D 靶向肠道菌群治疗 NAFLD

3.1 维生素 D 影响益生菌的作用 益生菌能够给宿主带来一些有益影响,在既往的临床试验中得到广泛的应用,益生菌对肠道的保护需要一个功能正常的 VDR 通路,而慢性炎症反应可导致患者 VDR 表达显著降低^[24]。当敲除 VDR 基因后,小鼠对益生菌如鼠李糖乳杆菌株 GG 和植物乳杆菌等无应答,而在野生型小鼠中,随着抗菌肽表达的增加,VDR 的表达及其转录活性随之增加,并能够对沙门氏菌诱导的结肠炎提供生理和组织学上的保护^[25]。脂多糖主要存在于革兰阴性杆菌外膜,发生炎症反应后,脂多糖则被释放进入血循环,早在 1997 年 Yang 等^[26]就发现给肥胖小鼠注射低剂量的脂多糖,可以诱导其发展成为非酒精性脂肪性肝炎。人体实验中,脂多糖与细胞表面的脂多糖结合蛋白及CD14 结合,激活 TLR4,使核因子- κ B 活化,促进大量炎症因子产生。而且脂多糖可刺激Kupffer细胞产生大量的促肝脏纤维化因子如转化生长因子- β ,从而加速肝脏纤维化的进展。益生菌可以抑制肠道上皮细胞核因子- κ B 的活化,并诱导肠道上皮细胞产生热休克蛋白,增加IL-10等抗炎因子形成,减少促炎因子的分泌和表达,防止NAFLD的进展。

3.2 维生素 D 保护肠道上皮屏障 维生素 D 对包括肠黏膜在内的多种组织的上皮屏障均具有保护作用^[27]。已有文献证明,维生素 D 可以上调肠道上皮细胞E-cadherin的表达,因为紧密连接蛋白可通过E-cadherin与转录因子 β -catenin和肌动蛋白相互作用,通过调节下游基因表达,达到增强单层细胞间紧密连接和黏附连接完整性的目的^[28]。维生素 D 还能够阻止致病菌黏附在肠道上皮中,从而减少通过肠-肝轴进入肝脏的有害物质。在体外,用葡聚糖硫酸钠处理 VDR 基因敲除小鼠的结肠上皮细胞后,与对照组相比,其上皮细胞愈合时间明显延长^[29]。另有研究表明,VDR 信号通路可以抑制肠道上皮细胞凋亡,降低肠道黏膜的炎症反应,对维持黏膜屏障完整性发挥关键作用,防止NAFLD的发生^[27]。

3.3 维生素 D 的免疫调节作用 维生素 D 可通过多种方式调节人体免疫系统,维生素 D 轴是免疫系统的重要调节剂,维生素 D 缺乏的饮食可以抑制防

御素及其激活酶基质金属蛋白酶 7 的表达,从而导致肠道菌群失调^[30]。在缺乏维生素 D 的情况下,由于 T 细胞向肠道内定植功能受损,将导致IL-10水平低下,增强了对无害共生菌群的炎症反应,导致NAFLD的发生^[31]。适时补充维生素 D 可以修饰免疫反应,减少IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放。

综上所述,NAFLD的发病机制复杂,目前尚无确切的治疗方法。随着高通量测序技术的广泛使用,已发现肠道菌群在NAFLD的发生、发展中起重要作用。合理利用肠道菌群的调节作用,可以减少肝脏炎症反应,减少肠道通透性,增加能量物质代谢,对NAFLD有积极的治疗作用。研究维生素 D、肠道菌群、NAFLD三者之间的关系,可为NAFLD的治疗提供新的方法。如果及时合理补充维生素 D,可能会以肠道菌群为靶点,进而有效的治疗 NAFLD。

参 考 文 献

- [1] Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 123-133. DOI: 10.1002/hep.29466.
- [2] Li Q, Dhyani M, Grajo JR, et al. Current status of imaging in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Hepatol*, 2018, 10(8): 530-542. DOI: 10.4254/wjh.v10.i8.530.
- [3] Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(5): 1054-1062. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.04.001.
- [4] Aparna P, Muthathal S, Nongkynrih B, et al. Vitamin D deficiency in India[J]. *J Family Med Prim Care*, 2018, 7(2): 324-330. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_78_18.
- [5] Cho YH, Kim JW, Shim JO, et al. Association between vitamin D deficiency and suspected nonalcoholic fatty liver disease in an adolescent population[J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2019, 22(3): 233-241. DOI: 10.5223/pghn.2019.22.3.233.
- [6] Sakpal M, Satsangi S, Mehta M, et al. Vitamin D supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial[J]. *JGH Open*, 2017, 1(2): 62-67. DOI: 10.1002/jgh3.12010.
- [7] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans[J]. *Cell*, 2016, 164(3): 337-340. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013.
- [8] Tun HM, Bridgman SL, Chari R, et al. Roles of birth mode and infant gut microbiota in intergenerational transmission of overweight and obesity from mother to offspring[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(4): 368-377. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5535.
- [9] Wang J, Thingholm LB, Skieceviciene J, et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(11): 1396-1406. DOI: 10.1038/ng.3695.
- [10] International journal of molecular science 2017 best paper award[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): pii: E2310. DOI: 10.3390/ijms18112310.
- [11] Nonn L, Peng L, Feldman D, et al. Inhibition of p38 by vitamin D reduces interleukin-6 production in normal prostate cells via mitogen-activated protein kinase phosphatase 5: implications for prostate cancer prevention by vitamin D[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(8): 4516-4524. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3796.
- [12] Chen J, Waddell A, Lin YD, et al. Dysbiosis caused by vitamin D

- receptor deficiency confers colonization resistance to *Citrobacter rodentium* through modulation of innate lymphoid cells [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8 (3): 618-626. DOI: 10. 1038/mi. 2014. 94.
- [13] Zhu W, Yan J, Zhi C, et al. 1, 25 (OH)₂D₃ deficiency-induced gut microbial dysbiosis degrades the colonic mucus barrier in Cyp27b1 knockout mouse model [J]. *Gut Pathog*, 2019, 11: 8. DOI: 10. 1186/s13099-019-0291-z.
- [14] 王磊, 焦先婷, 魏真真, 等. 孕前和孕期维生素 D 缺乏对子代大鼠肠道菌群及抗菌肽 cathelicidin 的影响 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2018, 38 (8): 875-880. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2018. 08. 004.
- [15] 昌雪莲, 尚煜, 刘雅静, 等. 母孕期和婴儿早期钙剂补充对婴儿 BMI 及肠道菌群的影响 [J]. *中华预防医学杂志*, 2018, 52 (6): 642-646. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0253-9624. 2018. 06. 014.
- [16] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis [J]. *Hepatology*, 2010, 52 (5): 1836-1846. DOI: 10. 1002/hep. 24001.
- [17] Acharya C, Bajaj JS. Gut microbiota and complications of liver disease [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46 (1): 155-169. DOI: 10. 1016/j. gtc. 2016. 09. 013.
- [18] Lim MY, You HJ, Yoon HS, et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome [J]. *Gut*, 2017, 66 (6): 1031-1038. DOI: 10. 1136/gutjnl-2015-311326.
- [19] Yiu JH, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95 (1): 13-20. DOI: 10. 1007/s00109-016-1474-4.
- [20] Kanmani P, Kim H. Protective effects of lactic acid bacteria against TLR4 induced inflammatory response in hepatoma HepG2 cells through modulation of toll-like receptor negative regulators of mitogen-activated protein kinase and NF- κ B signaling [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1537. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 01537.
- [21] Liang Y, Lin C, Zhang Y, et al. Probiotic mixture of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* alleviates systemic adiposity and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease rats through Gpr109a and the commensal metabolite butyrate [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26 (4): 1051-1055. DOI: 10. 1007/s10787-018-0479-8.
- [22] Yadav AK, Tyagi A, Kumar A, et al. Adhesion of *Lactobacilli* and their anti-infectivity potential [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57 (10): 2042-2056. DOI: 10. 1080/10408398. 2014. 918533.
- [23] Woodhouse CA, Patel VC, Singanayagam A, et al. Review article: the gut microbiome as a therapeutic target in the pathogenesis and treatment of chronic liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47 (2): 192-202. DOI: 10. 1111/apt. 14397.
- [24] Takada I, Makishima M. Control of inflammatory bowel disease and colorectal cancer by synthetic vitamin D receptor ligands [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24 (9): 868-875. DOI: 10. 2174/0929867323666161202145509.
- [25] Jin D, Wu S, Zhang YG, et al. Lack of vitamin D receptor causes dysbiosis and changes the functions of the murine intestinal microbiome [J]. *Clin Ther*, 2015, 37 (5): 996-1009. e7. DOI: 10. 1016/j. clinthera. 2015. 04. 004.
- [26] Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, et al. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94 (6): 2557-2562. DOI: 10. 1073/pnas. 94. 6. 2557.
- [27] Barbáchano A, Fernández-Barral A, Ferrer-Mayorga G, et al. The endocrine vitamin D system in the gut [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 453: 79-87. DOI: 10. 1016/j. mce. 2016. 11. 028.
- [28] Stio M, Retico L, Annese V, et al. Vitamin D regulates the tight-junction protein expression in active ulcerative colitis [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016, 51 (10): 1193-1199. DOI: 10. 1080/00365521. 2016. 1185463.
- [29] Wang F, Johnson RL, DeSmet ML, et al. Vitamin D receptor-dependent signaling protects mice from dextran sulfate sodium-induced colitis [J]. *Endocrinology*, 2017, 158 (6): 1951-1963. DOI: 10. 1210/en. 2016-1913.
- [30] Su D, Nie Y, Zhu A, et al. Vitamin D signaling through induction of paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 498.
- [31] Yu S, Bruce D, Froicu M, et al. Failure of T cell homing, reduced CD4/CD8 α intraepithelial lymphocytes, and inflammation in the gut of vitamin D receptor KO mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (52): 20834-20839. DOI: 10. 1073/pnas. 0808700106.

(收稿日期: 2019-04-11)

(本文编辑: 刘欣)

(上接第 310 页)

- [20] Sun X, Li X, Ma S, et al. MicroRNA-98-5p ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R)-induced neuronal injury by inhibiting Bcl1 and promoting Nrf2/ARE signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507 (1-4): 114-121. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2018. 10. 182.
- [21] Elhanati S, Ben-Hamo R, Kanfi Y, et al. Reciprocal regulation between SIRT6 and miR-122 controls liver metabolism and predicts hepatocarcinoma prognosis [J]. *Cell Rep*, 2016, 14 (2): 234-242. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2015. 12. 023.
- [22] Dongiovanni P, Meroni M, Longo M, et al. miRNA signature in NAFLD: a turning point for a non-invasive diagnosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (12): pii: E3966. DOI: 10. 3390/ijms19123966.
- [23] Mosedale M, Eaddy JS, Trask OJ Jr, et al. miR-122 release in exosomes precedes overt tolvaipatan-induced necrosis in a primary human hepatocyte micropatterned coculture model [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 161 (1): 149-158. DOI: 10. 1093/toxsci/kfx206.
- [24] Lim E, Lim JY, Kim E, et al. Xylobiose, an alternative sweetener, ameliorates diabetes-related metabolic changes by regulating hepatic lipogenesis and miR-122a/33a in db/db mice [J]. *Nutrients*, 2016, 8 (12): pii: E791. DOI: 10. 3390/nu8120791.
- [25] Jagannathan R, Thapa D, Nichols CE, et al. Translational regulation of the mitochondrial genome following redistribution of mitochondrial microRNA in the diabetic heart [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8 (6): 785-802. DOI: 10. 1161/CIRCGENETICS. 115. 001067.
- [26] Das S, Bedja D, Campbell N, et al. miR-181c regulates the mitochondrial genome, bioenergetics, and propensity for heart failure *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (5): e96820. DOI: 10. 1371/journal. Xpone. 0096820.
- [27] Dragomir MP, Knutsen E, Calin GA. SnapShot: unconventional miRNA functions [J]. *Cell*, 2018, 174 (4): 1038-1038. e1. DOI: 10. 1016/j. cell. 2018. 07. 040.
- [28] Bandiera S, Rüberg S, Girard M, et al. Nuclear outsourcing of RNA interference components to human mitochondria [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (6): e20746. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0020746.
- [29] Ding J, Li M, Wan X, et al. Effect of miR-34a in regulating steatosis by targeting PPAR α expression in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13729. DOI: 10. 1038/srep13729.
- [30] He S, Guo W, Deng F, et al. Targeted delivery of microRNA 146b mimic to hepatocytes by lactosylated PDMAEMA nanoparticles for the treatment of NAFLD [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018, 46 (Suppl 2): 217-228. DOI: 10. 1080/21691401. 2018. 1453830.

(收稿日期: 2019-01-19)

(本文编辑: 饶颖)