

## · 综述 ·

# MicroRNA 介导的胰岛 $\beta$ 细胞去分化研究进展

张若男 何军华

山西医科大学第二医院内分泌科, 太原 030001

通信作者: 何军华, Email: 13007000339@163.com

**【摘要】** 微 RNA (microRNA, miRNA) 是一类基因表达的负性调控因子, 已经成为重要的非编码 RNA, 调节细胞生理及病理状况下的反应。越来越多的文献强调 miRNA 在胰岛  $\beta$  细胞遗传、发育、代谢和炎症应激中的重要作用。 $\beta$  细胞是胰岛中的一种内分泌细胞, 其主要功能是合成和分泌胰岛素, 维持血糖水平的稳定。目前  $\beta$  细胞去分化被认为是糖尿病发病的另外一种机制,  $\beta$  细胞的功能衰竭与  $\beta$  细胞去分化密切相关。在这篇综述中, 我们旨在总结调控  $\beta$  细胞去分化的几种重要的 miRNA 以及最新研究成果。

**【关键词】** 微 RNA; 胰岛  $\beta$  细胞; 去分化

**基金项目:** 山西省科技合作交流专项项目 (202204041101024); 山西省回国留学人员科研资助项目 (2021-169); 山西省卫生健康委科研课题 (2019041)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230404-04004

**Research progress on dedifferentiation of pancreatic  $\beta$  cells mediated by microRNA** Zhang Ruonan, He Junhua. Department of Endocrinology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: He Junhua, Email: 13007000339@163.com

**【Abstract】** MicroRNA (miRNA), a class of negative regulators of gene expression, have become important non-coding RNA that regulate the response of cells under physiological and pathological conditions. More and more literature emphasizes the important role of miRNA in the inheritance, development, metabolism and inflammatory stress of pancreatic islet  $\beta$  cell.  $\beta$  cell is a kind of endocrine cell in the islet, its main function is to synthesize and secrete insulin and maintain the stability of blood sugar level. At present,  $\beta$  cell dedifferentiation is considered to be another mechanism of diabetes, and  $\beta$  cell failure is closely related to  $\beta$  cell dedifferentiation. In this review, we aim to summarize several important miRNAs that regulate  $\beta$  cell dedifferentiation and the latest research results.

**【Keywords】** microRNA; Islet  $\beta$  cells; Dedifferentiation

**Fund program:** Shanxi Province Science and Technology Cooperation and Exchanges Project (202204041101024); Research Project Supported by Shanxi Scholarship Council of China (2021-169); Scientific Research Project of Shanxi Province Health Commission of China (2019041)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20230404-04004

胰岛  $\beta$  细胞作为唯一一种合成、储存和释放胰岛素以应对代谢需求的细胞, 其功能和数量的丧失是糖尿病病理的基础。目前的观点认为糖尿病发展过程中  $\beta$  细胞的丢失可能与其去分化有关<sup>[1]</sup>。从遗传功能丧失和功能获得研究中得到的经验表明, 几种高表达和进化保守的微 RNA (microRNA, miRNA) 参与了应激信号的调节, 从而形成稳定的 miRNA 网络, 维持  $\beta$  细胞的分化、功能、增殖和细胞存活等<sup>[2]</sup>。因此, 本篇综述我们主要探讨 miRNA

影响胰岛  $\beta$  细胞功能及去分化的途径, 希望可以识别分子靶标以逆转  $\beta$  细胞去分化并恢复功能, 强调 miRNA 作为糖尿病治疗的潜在靶点。

## 1 MiRNA 的概述

MiRNA 是一种长度为 18~24 个核苷酸组成的短单链成熟 RNA, 是由约 70~90 个碱基大小且具有发夹结构的前体单链 RNA 经过 Dicer 酶加工后生成。生成后的 miRNA 与含有 Argonaute 蛋白的 RNA 诱导沉默复合物 (RNA Induced Silencing Complex, RISC)

结合,使 RISC 复合物到达靶 mRNA 的 3'UTR,导致 mRNA 切割或抑制其翻译<sup>[3]</sup>。细胞可以转录适当的 miRNA 来调节靶基因的表达水平及其在细胞和组织中的分布,从而发挥对干细胞表型诱导作用。

## 2 胰岛 β 细胞去分化证据

胰岛 β 细胞去分化通常是指维持成熟 β 细胞表型和功能的特定基因减少,而内分泌前体细胞基因和附加基因表达增加。胰岛 β 细胞特性的维持受到许多基本转录因子的严格调节,包括胰腺/十二指肠同源盒蛋白 1 (pancreatic/duodenum homeobox protein 1, Pdx1)、肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物 A (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A, MafA)、神经源性分化 1 因子 (neurogenic differentiation factor 1, NeuroD1)、NK6 同源盒 1 (Nk6 homeobox 1, Nkx6.1)、人类配对盒基因 (paired-box gene 6, Pax6)、SRY 盒转录因子 2 (SRY-Box transcription factor 2, Sox2) 和叉头盒转录因子 (forkhead box transcription factor O1, FoxO1) 等<sup>[4]</sup>。研究发现糖尿病的糖毒性、脂毒性或炎症可以通过增加氧化应激、内质网应激和炎症因子触发 β 细胞去分化。由于上述条件的应激,β 细胞从其成熟状态退化为去分化状态,表现为:(1) β 细胞富集基因的下调,如:*Pdx1*、*MafA*、*FoxO1*。(2) β 细胞抑制基因 (如己糖激酶) 的上调。(3) 诱导祖细胞相关基因表达,如神经细胞原素 3 (*Ngn3*)、八聚体结合转录因子 (*Oct4*)。这些基因的表达使胰岛 β 细胞特征丧失

从而导致 β 细胞功能障碍。

最初是在慢性高血糖小鼠模型中发现胰岛 β 细胞去分化<sup>[5]</sup>,后续在人类胰岛中也有报道。Cinti 等<sup>[6]</sup>在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 供体的胰岛中观察到去分化的 β 细胞出现转录因子 FoxO1 和 Nkx6.1 的减少,并富集乙醛脱氢酶 1a3 (aldehyde dehydrogenase 1 A3, Aldh1a3),而 Aldh1a3 在 T2DM 的动物模型中被证明是 β 细胞去分化的标志。日本学者分析了 26 例糖尿病受试者和 11 名非糖尿病受试者的胰腺组织,提出 β 细胞在病程早期就开始经历去分化,甚至伴随着疾病进展可能转分化为其他类型胰岛细胞<sup>[7]</sup>,而有关 β 细胞转分化的探索也一直备受关注<sup>[8]</sup>。越来越多的证据表明,β 细胞去分化可能是 T2DM 发展过程中胰岛 β 细胞功能衰竭的潜在机制。

## 3 MiRNA 与胰岛 β 细胞去分化

胰岛 β 细胞去分化作为引起糖尿病发病机制的原因之一已经成为目前的研究热点,从基因水平上进一步探索引起其去分化的原因能够更加精准的为糖尿病的预防和治疗开拓新思路。目前的研究中,一些 miRNA,如 miRNA-7、miRNA-24、miRNA-124、miRNA-204、miRNA-184、miRNA-375 等被发现参与调控胰岛 β 细胞的发育和去分化过程。表 1 总结了几种 miRNA 可能在胰岛 β 细胞去分化中的作用。同时将近年来发现的 miRNA 在胰岛 β 细胞去分化的研究做更进一步的探讨。

表 1 MiRNA 可能与 2 型糖尿病胰岛 β 细胞去分化相关

| 上游调控因子     | miRNA        | 下游调控因子    | 胰岛 β 细胞去分化转录因子变化  | 调节效果          | 参考文献 |
|------------|--------------|-----------|---|---------------|------|
| HuR (-)    | miRNA-7 ↓    | SNCA ↓    | <i>Pax6</i> ↑, <i>Pdx1</i> 、 <i>NeuroD1</i> ↓   | 促进 β 细胞去分化    | [9]  |
|            | miRNA-24 ↑   | IRE1α ↓   | <i>MafA</i> 、 <i>Pdx1</i> 、 <i>Foxo1</i> ↓, <i>Ngn3</i> 、 <i>Oct4</i> 、 <i>Sox2</i> 、 <i>Sox9</i> ↑ | 促进 β 细胞去分化    | [10] |
| ETS2 (-)   | miRNA-124 ↑  | Foxa2 ↓   | <i>NeuroD1</i> 、 <i>Pdx1</i> ↓  | 影响干细胞分化为 β 细胞 | [11] |
| Nkx6.1 (-) | miRNA-184    | CRTC1 ↑   | Nkx6.1 表达减少可致 miR-184 表达下调  | 防止 β 细胞去分化    | [12] |
| STAT3 (+)  | miRNA-204 ↑  | MafA ↓    | MafA ↓  | 影响 β 细胞功能     | [13] |
|            | miRNA-146a ↑ | Numb ↑    | <i>Pdx1</i> 、 <i>Foxo1</i> ↑, <i>Ngn3</i> 、 <i>Oct4</i> ↓   | 抑制 β 细胞去分化    | [14] |
|            | miRNA-195 ↑  | Mfn2 ↓    | <i>MafA</i> 、 <i>Pdx1</i> ↓, <i>Ngn3</i> 、 <i>Oct4</i> ↑  | 促进 β 细胞去分化    | [15] |
| Nanog (+)  | miRNA-302s ↑ | NeuroD1 ↓ | NeuroD1 ↓   | 影响 β 细胞去分化    | [16] |
| Nkx6.1 (-) | miRNA-375 ↑  | MTPN ↑    | —   | 刺激胰岛素分泌增加     | [4]  |
|            | miRNA-483 ↓  | Aldh1a3 ↑ | Aldh1a3 ↑   | 防止 β 细胞去分化    | [17] |

注:HuR 蛋白:人抗原 R 蛋白;SNCA:α-突触核蛋白;Pax6:人类配对盒基因;Pdx1:胰腺/十二指肠同源盒蛋白 1;NeuroD1:神经源性分化 1 因子;IRE1α:肌醇需求蛋白 1α;MafA:肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物 A;Foxo1:叉头盒转录因子 1;*Ngn3*:神经细胞原素 3;*Oct4*:八聚体结合转录因子 4;*Sox2*:SRY 盒转录因子 2;*Sox9*:SRY 盒转录因子 9;ETS2:原癌基因 2;Foxa2:叉头盒转录因子 a2;STAT3:信号转导和转录激活因子 3;Numb:细胞命运决定子;Nkx6.1: NK6 同源盒 1;CRTC1:cAMP 反应元件结合蛋白 1;Mfn2:线粒体融合蛋白 2;*Nanog*:人源 *Nanog* 基因;MTPN:肌营养因子;Aldh1a3:乙醛脱氢酶 1a3;(-):代表其与 miRNA 呈负调控关系;(+):代表其与 miRNA 呈正调控关系;miRNA:微 RNA

**3.1 MiRNA-302s** Sebastiani 等<sup>[16]</sup>通过对成熟的人天然胰岛与体外去分化胰岛细胞的 miRNA 表达谱分析,发现在体外去分化胰岛细胞中 miRNA-302s 表达激活,其激活与人胰岛表型丧失有关。进一步对 miRNA-302s 预测的靶基因分析,突出了其在细胞-细胞黏附或细胞-细胞信号转导中的重要作用,该功能对维持细胞表型至关重要。

MiRNA-302s 受干细胞相关转录因子 Oct3/4 和 Nanog 控制,也受 Wnt/ $\beta$  连环蛋白信号传导的相关转录因子的控制。已有报道称细胞-细胞黏附蛋白(如钙黏蛋白)中  $\beta$  连环蛋白的释放可调节 Wnt 信号通路,有研究表明 Wnt 信号通路可促进  $\beta$  细胞去分化<sup>[18]</sup>。该报道中提出钙粘蛋白的减少可能增强  $\beta$  连环蛋白与下游效应物的相互作用,并通过 Wnt/ $\beta$  连环蛋白通路上的相关转录因子促使 miRNA-302s 表达激活。实验还检测到 miRNA-302s 对靶基因(*NeuroD1*)表达有影响,但其具体机制有待进一步研究。总之,这组 miRNA 及其相关靶基因可能作为糖尿病的新型候选治疗靶点。

**3.2 MiRNA-146a** miRNA-146a 是调节先天性和适应性免疫反应与炎症性疾病中表征最好的 miRNA 之一。Liu 等<sup>[19]</sup>发现 miRNA-146a 通过调节 IRAK1/TRAF6 及其下游促炎因子的表达来改善糖尿病周围神经病变,白细胞介素(IL)-1 受体相关激酶(receptor-associated kinase-1, IRAK1)和肿瘤坏死因子(TNF)受体相关因子(receptor-associated factor 6, TRAF6)是 toll 样受体(TLRs)的下游调节因子,而 TLRs 是负责启动炎症和免疫反应的受体识别家族。已证实 miR-146a 可抑制炎症因子的表达来改善糖尿病周围神经病变。

我国学者通过将骨髓间充质干细胞(bmMSC)衍生的外泌体(bmMDEs)用于 T2DM 大鼠和高葡萄糖处理的初级胰岛,以检测其对  $\beta$  细胞去分化的影响。通过 GSIS(葡萄糖刺激的胰岛素释放实验)功能实验从携带 miRNA 的外泌体中初步筛选目的 miRNA,即 miRNA-146a。在富含 miRNA-146a 的 bmMDEs 治疗组中, $\beta$  细胞标志物(Pdx1 和 Foxo1)恢复,去分化标志物(Ngn3 和 Oct4)被抑制,表明 miRNA-146a 可以缓解  $\beta$  细胞去分化。使用在线数据库 TargetScan 发现 Numb 是 miR-146a 的直接下游靶基因,并通过实验验证 Numb 与  $\beta$  细胞去分化呈负调控关系。有研究显示 Numb 在糖尿病患者中被上调,并正向调节胰岛祖细胞标志物 Ngn3 的表

达<sup>[14]</sup>。 $\beta$  连环蛋白是一种下游靶基因,受 Numb 的负调控,与胰岛功能调节相关。实验还表明 miRNA-146a/Numb/ $\beta$  连环蛋白信号通路是改善高血糖所致的  $\beta$  细胞功能障碍的关键路径。

**3.3 MiRNA-195** miRNA-195 是一种靶向沉默信息调节因子 1(silencing information regulator factor 1, SIRT1)的 miRNA,可调节糖尿病视网膜病变中 SIRT1 介导的组织损伤<sup>[20]</sup>。同时,miRNA-195 也是一种肿瘤抑制基因,不仅在某些癌症中低表达,在肾组织和糖尿病肾病的细胞系中也低表达<sup>[21]</sup>。TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路是调节炎症因子(如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6)表达的重要通路。miRNA-195 通过靶向 TLR4 阻断 NF- $\kappa$ B 通路,减少炎症因子释放,抑制巨噬细胞增殖,从而缓解糖尿病肾病大鼠的临床症状。

目前通过建立以高脂肪饮食诱导的肥胖 C57BL/6J 小鼠和棕榈酸刺激的 MIN16 细胞分别作为体内和体外  $\beta$  细胞去分化模型,测定  $\beta$  细胞去分化过程中 miRNA-195 的表达和胰岛素分泌,研究调控 miRNA-195 的表达对  $\beta$  细胞去分化影响,探索其中的分子及作用机制。结果显示,miRNA-195 通过抑制 PI3K/Akt 途径促进  $\beta$  细胞去分化<sup>[15]</sup>,线粒体融合蛋白(mitofusin2, Mfn2)是 miRNA-195 的靶标,被发现下调。Mfn2 是一种定位在线粒体外膜的融合蛋白,在维持线粒体形态和功能中起重要作用,它可以通过减少氧化应激、内质网应激及自噬等方式抑制线粒体形态及功能异常、挽救细胞凋亡、调节细胞的增殖与分化并延缓糖尿病的发生发展<sup>[22]</sup>。该实验中 Mfn2 在 C57BL/6J 小鼠胰岛和棕榈酸刺激的 MIN16 细胞中表达均下降,表明 Mfn2 可能参与了高脂诱导的  $\beta$  细胞去分化。具有指导意义的是,通过抑制 miR-195 诱导的转录使得 Mfn2 表达上调,可恢复 PI3K/Akt 途径的激活,并阻止  $\beta$  细胞去分化。这有望成为延缓甚至逆转 T2DM 进展的一种新思路。

#### 4 MiRNA 在胰岛 $\beta$ 细胞中的其他作用

胰岛  $\beta$  细胞中的 miRNA 是介导疾病中各种应激反应基因表达的重要转录调节因子。已有研究表明 miRNA 的表达是胰腺内分泌器官生长发育所必须的。迄今为止,已在胰岛中发现 58 种 miRNA 的表达是相对稳定的<sup>[23]</sup>,其中一些参与胰岛素合成的有 miRNA-25、92a;与胰岛素分泌相关的 miRNA-7a、9、21、29a、184、206、218、322、375;参与  $\beta$

细胞增殖的 miRNA-7、375; 与凋亡相关的 miRNA-30b、101、185、199、200<sup>[24]</sup>。这些 miRNA 的表达证明其在  $\beta$  细胞成熟、表型维持和功能中起着关键作用。

## 5 展望

综上所述, miRNA 作为糖尿病治疗的研究逐渐兴起<sup>[25]</sup>, 其在胰岛  $\beta$  细胞的功能和去分化中至关重要。许多 miRNA 家族受到代谢、遗传和炎症刺激的调控, 在肥胖和糖尿病的作用机理中有待进一步明确。部分 miRNA 仅通过体外方法进行了检测, 仍有待于在动物模型中进行实验, 以评估其与生理及病理的相关性。对胰岛  $\beta$  细胞中作用未明确的 miRNA 家族的持续体内研究可能有助于促进在糖尿病治疗方法中的应用。miRNA 无论是作为生物标志物还是作为药物干预的靶点, 用于糖尿病预防和治疗都是未来值得探究的具有挑战性的新领域。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Sun T, Han X. Death versus dedifferentiation; the molecular bases of beta cell mass reduction in type 2 diabetes [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 103: 76-82. DOI: 10. 1016/j. semcdb. 2019. 12. 002.
- [2] LaPierre MP, Stoffel M. MicroRNAs as stress regulators in pancreatic beta cells and diabetes [J]. *Mol Metab*, 2017, 6 (9): 1010-1023. DOI: 10. 1016/j. molmet. 2017. 06. 020.
- [3] Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-based diagnosis and therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (13): 7167. DOI: 10. 3390/ijms23137167.
- [4] Grieco GE, Brusco N, Licata G, et al. The landscape of microRNAs in  $\beta$  Cell; between phenotype maintenance and protection [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (2): 803. DOI: 10. 3390/ijms22020803.
- [5] Jonas JC, Sharma A, Hasenkamp W, et al. Chronic hyperglycemia triggers loss of pancreatic beta cell differentiation in an animal model of Diabetes [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274 (20): 14112-14121. DOI: 10. 1074/jbc. 274. 20. 14112.
- [6] Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, et al. Evidence of  $\beta$ -Cell dedifferentiation in human type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101 (3): 1044-1054. DOI: 10. 1210/jc. 2015-2860.
- [7] Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hoshii Y, et al. Islet cell dedifferentiation is a pathologic mechanism of long-standing progression of type 2 diabetes [J]. *JCI insight*, 2021, 6 (1): e143791. DOI: 10. 1172/jci. insight. 143791.
- [8] Wang W, Zhang C. Targeting  $\beta$ -cell dedifferentiation and transdifferentiation; opportunities and challenges [J]. *Endocr Connect*, 2021, 10 (8): R213-R228. DOI: 10. 1530/EC-21-0260.
- [9] Latreille M, Hausser J, Stützer I, et al. MicroRNA-7a regulates pancreatic  $\beta$  cell function [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (6): 2722-2735. DOI: 10. 1172/JCI73066.
- [10] 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. DOI: 10. 1093/jmcb/mjz004.
- [11] Yang L, Zhu Y, Kong D, et al. EGF suppresses the expression of miR-124a in pancreatic  $\beta$  cell lines via ETS2 activation through the MEK and PI3K signaling pathways [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15 (12): 2561-2575. DOI: 10. 7150/ijbs. 34985.
- [12] Grieco GE, Brusco N, Fignani D, et al. Reduced miR-184-3p expression protects pancreatic  $\beta$ -cells from lipotoxic and proinflammatory apoptosis in type 2 diabetes via CRTCL1 upregulation [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8 (1): 340. DOI: 10. 1038/s41420-022-01142-x.
- [13] Gaddam RR, Kim YR, Li Q, et al. Genetic deletion of miR-204 improves glycemic control despite obesity in db/db mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 532 (2): 167-172. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2020. 08. 077.
- [14] Sun F, Sun Y, Wu F, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles; a potential therapy for diabetes mellitus and diabetic complications [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14 (10): 2208. DOI: 10. 3390/pharmaceutics14102208.
- [15] Xu Y, Tang Z, Dai H, et al. MiR-195 promotes pancreatic  $\beta$ -cell dedifferentiation by targeting Mfn2 and impairing Pi3k/Akt signaling in type 2 diabetes [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2022, 30 (2): 447-459. DOI: 10. 1002/oby. 23360.
- [16] Sebastiani G, Grieco GE, Brusco N, et al. MicroRNA expression analysis of In vitro dedifferentiated human pancreatic islet cells reveals the activation of the pluripotency-related microRNA cluster miR-302s [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (4): 1170. DOI: 10. 3390/ijms19041170.
- [17] Wang Z, Mohan R, Chen X, et al. MicroRNA-483 protects pancreatic  $\beta$ -Cells by targeting ALDH1A3 [J]. *Endocrinology*, 2021, 162 (5): bqab031. DOI: 10. 1210/endo/bqab031.
- [18] Kretschmar K, Clevers H. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in adult mammalian epithelial stem cells [J]. *Dev Biol*, 2017, 428 (2): 273-282. DOI: 10. 1016/j. ydbio. 2017. 05. 015.
- [19] Liu XS, Fan B, Szalad A, et al. MicroRNA-146a mimics reduce the peripheral neuropathy in type 2 diabetic mice [J]. *Diabetes*, 2017, 66 (12): 3111-3121. DOI: 10. 2337/db16-1182.
- [20] Shan L, Zhang H, Han Y, et al. Expression and mechanism of microRNA 195 in diabetic retinopathy [J]. *Endocr J*, 2022, 69 (5): 529-537. DOI: 10. 1507/endocrj. EJ21-0231.
- [21] Zhu LL, Wang HY, Tang T. Effects of miR-195 on diabetic nephropathy rats through targeting TLR4 and blocking NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25 (3): 1522-1529. DOI: 10. 26355/eurev\_202102\_24860.
- [22] Georgiadou E, Muralidharan C, Martinez M, et al. Mitofusins mfn1 and mfn2 are required to preserve glucose-but not incretin-stimulated  $\beta$ -Cell connectivity and insulin secretion [J]. *Diabetes*, 2022, 71 (7): 1472-1489. DOI: 10. 2337/db21-0800.
- [23] Zhu H, Leung SW. MicroRNA biomarkers of type 2 diabetes: evidence synthesis from meta-analyses and pathway modelling [J]. *Diabetologia*, 2023, 66 (2): 288-299. DOI: 10. 1007/s00125-022-05809-z.
- [24] Eliasson L, Esguerra JLS. MicroRNA networks in pancreatic islet cells; normal function and type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2020, 69 (5): 804-812. DOI: 10. 2337/dbi19-0016.
- [25] Paliheru P, Mendis B, Premaratne J, et al. Therapeutic potential of miRNAs for type 2 diabetes mellitus; an overview [J]. *Epigenetics Insights*, 2022, 15: 2516867221130041. DOI: 10. 1177/2516867221130041.

(收稿日期: 2023-04-04)