

MicroRNA-122在肥胖及2型糖尿病中的研究进展

潘路路¹, 林波¹, 马小莉², 王蕾³, 左丹³, 赵慧琛², 刘元涛⁴, 张玉超^{3*}

¹山东省潍坊医学院, 山东 潍坊

²青岛大学附属青岛市市立医院内分泌科, 山东 青岛

³青岛大学附属青岛市市立医院临床研究中心, 山东 青岛

⁴山东大学齐鲁医院青岛院区, 山东 青岛

收稿日期: 2022年5月23日; 录用日期: 2022年6月15日; 发布日期: 2022年6月27日

摘要

糖尿病的患病率呈现逐年上升的趋势, 其中罹患2型糖尿病的人群占到总糖尿病患者人数的90%, 而在糖尿病患者中超重人群占比约41%、肥胖人群占比约24.3%, 早期诊断, 早期干预肥胖与2型糖尿病对于人类的健康非常重要。miR-122在肥胖及2型糖尿病发生发展中具有重要的调控作用, 且具有一定的诊断性能。本文主要针对miR-122在肥胖以及2型糖尿病相关方面的研究进展进行阐述。

关键词

miR-122, 肥胖, 2型糖尿病, 研究进展

Research Progress of MicroRNA-122 in Obesity and Type 2 Diabetes

Lulu Pan¹, Bo Lin¹, Xiaoli Ma², Lei Wang³, Dan Zuo³, Huichen Zhao², Yuantao Liu⁴, Yuchao Zhang^{3*}

¹Shandong Weifang Medical College, Weifang Shandong

²Department of Endocrinology, Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

³Clinical Research Center of Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao Shandong

⁴Qingdao District, Qilu Hospital, Shandong University, Qingdao Shandong

Received: May 23rd, 2022; accepted: Jun. 15th, 2022; published: Jun. 27th, 2022

*通讯作者 Email: 971572574@qq.com

文章引用: 潘路路, 林波, 马小莉, 王蕾, 左丹, 赵慧琛, 刘元涛, 张玉超. MicroRNA-122 在肥胖及 2 型糖尿病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(6): 5706-5712. DOI: 10.12677/acm.2022.126824

Abstract

The prevalence of diabetes is on the rise year by year. The people suffering from type 2 diabetes account for 90% of the total diabetes patients. Among diabetes patients, overweight people account for about 41% and obese people account for about 24.3%. Early diagnosis and early intervention of obesity and type 2 diabetes are very important for human health. miR-122 plays an important regulatory role in the occurrence and development of obesity and type 2 diabetes, and has certain diagnostic performance. This article focuses on the research progress of miR-122 in obesity and type 2 diabetes.

Keywords

miR-122, Obesity, Type 2 Diabetes, Research Progress

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着社会的进步及人们生活水平的提高，糖尿病的患病率呈现逐年上升的趋势，其中罹患 2 型糖尿病的人群占到总糖尿病患者人数的 90% [1]，而在糖尿病患者中超重人群占比约 41%、肥胖人群占比约 24.3%、腹型肥胖[腰围 ≥ 90 cm (男)或 ≥ 85 cm (女)]者高达 45.4% [2]。肥胖增加了糖尿病患者罹患多种并发症的可能性，给人们生理及心理上造成了严重不良的影响，已成为全球不可忽视的公共卫生问题之一。多种研究证据表明，对患者进行体重管理，可以延缓疾病的进程，甚至降低糖尿病的发生率[3] [4]。微小 RNA 因其具有高度保守的稳定性，在多种疾病的发生机制中具有重要的调控作用，在既往研究中显示出了良好的诊断性能。众多 miRNAs 中，研究证实 miR-122 与肥胖以及 2 型糖尿病的发生发展关系密切[5] [6] [7]。本文就 miR-122 在肥胖及 2 型糖尿病相关方面的研究进展进行阐述，对疾病早期诊断，早期治疗指标的选择方面具有重要意义。

2. 肥胖

西方国家的成年人中约有 1/3 属于肥胖(Obesity)人群，而我们国家超重以及肥胖的群体占比较前也显著增加。肥胖的标准是通过体质指数(body mass index, BMI)来定义的， $BMI \geq 30$ kg/m² 是肥胖的国际化标准。肥胖易并发多种疾病，是很多代谢性疾病的起点[8]。肥胖发生的具体机制尚未完全明确，可能与遗传、饮食习惯、内分泌紊乱以及精神因素等相关，脂肪组织的积累直接导致肥胖的产生，它的组成及功能的改变与肥胖有关并且有助于 2 型糖尿病的形成[9]，而脂肪组织本身是一种内分泌组织，它对局部的微环境和邻近组织的代谢功能以及全身的生理调节都有特定的影响。

目前肥胖人群中 2 型糖尿病人群占比也越来越多，肥胖是 2 型糖尿病发生发展的驱动因素之一，此外还受脂肪因子、炎性细胞因子、生长激素、胰岛素敏感性等的影响。与这些因素相关的代谢异常可能通过不同的信号通路影响疾病的进程[10]。肥胖 2 型糖尿病(T2DM)已成为严重影响人们健康的慢性疾病，有些专家称其为糖尿病[11]。

3.2 型糖尿病

从 20 世纪以来, 糖尿病(diabetes mellitus)一直呈上升趋势, 预计 2030 年, 全球 DM 患者将达 7 亿, 其发病率、并发症发病率与日俱增[12]。长期慢性的血糖高容易引起一系列并发症, 导致靶器官的损害, 也会出现酮症酸中毒等急性病症, 严重的可危及生命。

在我国, 2 型糖尿病占比达 95%以上, 主要是胰岛素分泌不足以及胰岛素抵抗引起, 它的发生与血脂代谢紊乱、炎症水平、环境因素以及遗传因素密切相关, 很多报道也证实了肥胖与 2 型糖尿病发生明显相关。

4. MicroRNA 及 miR-122 概述

微小 RNA (miRNAs)属于一种内源性的非编码小 RNA 序列, 在生物体内广泛存在。miRNAs 一般有 20 个左右核苷酸组成, 虽然序列短但是具有超强的稳定性能, 在转录后水平上发挥他们的作用。主要机制是通过抑制翻译或降解 mRNA 来负调控基因的表达[13] [14]。迄今为止已经发现了大约有 3000 多个 miRNA, 因为 miRNAs 是信使 RNA (mRNA)表达的重要调节器, 并且能够控制多个靶点, 在细胞的分化、增殖、凋亡、糖脂代谢及癌症的发生等很多生物过程中发挥着调控作用。miRNAs 的异常表达往往与多种代谢紊乱相关, 肥胖、高脂血症、糖尿病及其相关的代谢疾病是其中比较常见的病因[15]。研究发现, miRNA 具有极好的生化稳定性和表达丰度稳定性, 这种稳定性使它具有了成为疾病诊断指标的良好潜能。

既往研究已表明, 在肝脏中共有 277 个 miRNA 表达, 其中 miR-122 被认为是最有标志性意义的一个[16]。miRNA-122 来自于 18 号染色体上的单个基因组位点, 主要参与调控肝脏的胆固醇、血脂代谢以及肝脏中细胞的分化等, 在脂质稳态中起着关键作用[17]。人的 miR-122 有两个成熟体, 其中之一 ID 为 hsa-miR-122-5p, 另一个为 ID 为 hsa-miR-122-3p 在体内通过相关的信号通路对机体发挥着调控作用。miR-122 与肥胖的关系, 重要的中间枢纽也在于肝脏。

5. miR-122 与肥胖相关的研究

5.1. miR-122 与肥胖

miR-122 是一种非常保守的小 RNA, 在对一组埃及患者 miR-33a 和 miR-122 与肥胖指数和血糖参数的相关性的研究中, 使用 TaqMan 测定法进行实时定量聚合酶链反应(RT-PCR)来估计 100 名被诊断患有代谢综合征的患者和 50 名健康对照者的血清样本中的 miR-122。所有患者(100%)都患有 2 型糖尿病(根据病史和实验室评估), 70%为肥胖(BMI ≥ 30 kg/m)。结果: 与对照组相比, 患者血清中 miR-33a 和 miR-122 的表达水平显著升高。与健康对照组相比, miR-122 在患者组中高度表达(表达上调), 变化为 1.9 倍。与健康组相比, 身体质量指数(BMI)、腕围(Wc)、体重(Wt)和身高(Ht)等临床参数以及总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG), 患者显著升高。均具有统计学意义($p < 0.001$)。结论证实 miR-122 可能作为诊断代谢综合征的可靠生物标志物[18]。

有文献研究了富含 miR-122 的外泌体对维生素 D3 受体(VDR)和甾醇调节元件结合转录因子 1 (SREBF1)表达的影响及其在脂肪生成过程中的作用。通过双荧光素酶报告基因和染色质免疫沉淀测定评估 VDR 与 miR-122 或 SREBF1 之间的关系。发现了在高脂饮食诱导的肥胖雄性小鼠中过表达的 miR-122 促进脂肪的生成, 抑制 miR-122 通过调节 VDR、SREBF1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 、脂蛋白脂肪酶和脂联素可以阻止脂肪生成。VDR 是 miR-122 的直接靶标。敲除 Srebf1 或过表达 VDR 可抑制脂肪生成。它可以与 SREBF1 启动子的 BS1 区域结合并抑制 SREBF1 的表达。最终证实 miR-122 的脂肪组织来

源的外泌体(Exo-AT)通过调节 VDR/SREBF1 轴促进脂肪生成从而可导致肥胖的发生[5]。

5.2. miR-122 与脂质代谢相关

miR-122 与肥胖相关的机制,主要体现在通过转录后调控基因的表达,与甘油三酯、胆固醇、脂肪酸代谢相关。

5.2.1. miR-122 调节甘油三酯代谢

甘油三酯(TG)是人体脂肪组织中最丰富的脂质,也是包括肥胖型 T2DM 在内的风险相关因素。有研究报道母体食用高脂肪饮食会通过调节肝脏 β -氧化相关基因和 miRNA 的表达来影响后代的早期脂质代谢,这些基因和 miRNA 可导致后代成年生活中的血脂代谢紊乱[19]。高血脂容易导致腹型肥胖,最易发展为脂肪肝,导致非酒精性肝硬化(NAFLD)的发生。microRNA 已成为 NAFLD 的主要调节因子。有研究发现,健康大鼠餐后高血脂会引起肝脏中 miR-33a 和 miR-122 的表达水平明显升高,而呈剂量依赖性[20]。进一步研究证实,发挥作用的是 miR-122-5p 活性片段,随着 NAFLD 疾病进展,miR-122-5p 表达增加[21]。miR-122-5p 通过作用于体内靶基因 FOXO3,可减轻饮食诱导的 NAFLD 中的炎症反应和氧化应激损伤[22]。

5.2.2. MiR-122 调节胆固醇的代谢

Erin 等人使用了手术诱导的宫内生长受限(IUGR)的大鼠模型,并从受孕前到哺乳期给大鼠喂食常规饮食或高饱和脂肪饮食(HFD)。在断奶时,与暴露于相同 HFD 的非 IUGR 大鼠相比,暴露于母体 HFD 的 IUGR 雌性大鼠肝脏胆固醇增加,肝脏胆固醇 7α 羟化酶(Cyp7a1)蛋白和肝胆汁酸减少,肝脏 miR-122 增加。抑制 miR-122 会增加肝脏 Cyp7a1 蛋白并降低肝脏胆固醇。胆固醇 7α 羟化酶(Cyp7a1)启动胆固醇分解代谢为胆汁酸以从体内消除,并受 microRNA-122 (miR-122)的调节。研究结果表明, IUGR 与 HFD 母体部分是通过抑制 miR-122 的表达增加 Cyp7a1 蛋白从而降低了胆固醇水平[23]。Cirera 等人分析了饲喂高胆固醇或标准饮食 11 周的完整年轻雄性小型猪中 microRNA-122 (miRNA-122)及其靶 mRNA CAT1 的表达水平。已知 miRNA-122 和 CAT1 是脂质代谢的重要调节剂。饲喂期间每周监测一次小猪仔的体重;在进食动物的 4 个时间点(8、14、16 和 19 周龄)记录总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白。与标准饮食的动物相比,饲喂高胆固醇的猪的体重、总胆固醇和高密度脂蛋白更高。相比之下,高胆固醇饮食的猪的甘油三酯水平低于标准饮食的猪。饲喂高胆固醇的猪的 miRNA-122 水平也低于饲喂标准饮食的猪。这些结果与以上研究结论一致,都证实了抑制 miR-122 的表达可以降低体内的胆固醇水平,在改善机体的肥胖过程中发挥着调控作用[24]。

5.2.3. miR-122 调节脂肪酸代谢

2013 年有文献研究证实抑制 microRNA-122 的表达可以减少脂肪酸的合成[25]。随后 2017 年 Wu 等人进一步验证了 microRNA-122 通过与 mRNA 的 3'-非翻译区(3' UTR)结合对 YY1 进行调节。结果:miR-122 在游离脂肪酸(FFA)诱导的脂肪变性肝细胞中下调,链脲佐菌素和高脂饮食(STZ-HFD)在小鼠中诱导非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。在 FFA 诱导前用 miR-122 模拟物转染肝细胞可抑制体外脂滴形成和 TG 积累。这些结果通过在 STZ-HFD 诱导的 NASH 小鼠肝脏中过表达 miR-122 得到证实。荧光素酶报告基因分析和定量 PCR 分析证实 miR-122 直接与 YY1 3'UTR 结合以负调节 HepG2 和 Huh7 细胞中的 YY1 mRNA。YY1 下游的(FXR-SHP)信号轴可能在 miR-122 调节的脂质稳态机制中起关键作用。由 FFA 负调控的 YY1-FXR-SHP 信号通过 miR-122 过表达而增强。结论:目前的结果表明,miR-122 通过降低 YY1 mRNA 稳定性来上调 FXR-SHP 信号传导,在肝脏中的脂质(尤其是 TG)积累中起重要作用[26]。

6. miR-122 与 2 型糖尿病

研究表明, 脂质稳态与肥胖以及 2 型糖尿病的发生机制联系紧密。在与 T2DM 相关的很多生化指标当中, TG 是较有统计学意义的指标。将 TG 与 T2DM 联系起来的潜在机制可能是指游离脂肪代谢的途径。作为大量 FFA, TNF- α 、白细胞介素 6 等超大脂肪组织释放的化合物可以产生胰岛素抵抗。TG 水平升高会产生的 FFA 水平相应增加进而会增加胰岛素的抵抗。已经证实, 胰岛素抵抗的最终结果导致产生 T2DM 的几率较大。在原代培养的大鼠肝细胞中, 高胰岛素血症会使 miRNA-132 和 miR-122 的表达增加。CYP2E1 的表达随着胰岛素浓度的增加反而降低, 并且已被证明受磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3-K)/蛋白激酶 B (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)信号通路的调节。使用 PI3-K、Akt 和 mTOR 抑制剂后, 胰岛素介导的 miR-132、miR-212 和 miR-122 表达水平明显下降。这些数据表明, miR-132、miR-212 和 miR-122 可以作为胰岛素信号传导的反应的标志物[27]。这些数据全部表明, miR-122 可能直接或者间接的与血脂、游离脂肪酸、胰岛素抵抗存在某种相关性。在妊娠期糖尿病患者血清与胎盘组织中研究发现 miR-122 表达增高, 且也与胰岛素抵抗具有相关性[28]。既往曾有研究表明, 黄连素可以调控肝脏糖异生和脂代谢关键蛋白的表达水平, 是通过抑制 HNF4 α 的表达实现的, 而 HNF4 α 下游靶基因正是 miR-122 [29]。

长期慢性的代谢紊乱容易诱发各种糖尿病的并发症, 慢性高糖高脂的刺激容易引起血管的动脉粥样硬化导致冠心病, 既往研究发现在糖尿病组以及糖尿病合并冠心病组 miRNA-122 表达显著上调。ROC 曲线分析显示 miRNA-122 对于冠心病以及冠心病合并 DM 患者中具有良好的诊断价值。最近研究报道了 miRNA-122 可以作为 2 型糖尿病患者冠状动脉硬化的预测标记物[30]。

糖尿病视网膜病变(PDR)是糖尿病最严重的眼部并发症, 严重的可能导致视力障碍甚至失明, 属于微血管并发症之一。在流行病学研究中, 1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者的 PDR、心血管疾病和死亡率之间建立了关联。在 PDR 患者中发现 miR-122 表达是增加的, 这可能与预防血管生成和增殖的作用有关。同样在糖尿病肾病导致的肾脏纤维化研究中发现, 可以通过调节 miR-122-5p/PKM 轴抑制肾脏纤维化的加重, 来减轻高血糖带给肾脏的损伤[31], 最新研究报道 miR-122-5p 通过作用于 FIH-1/HIF-1 α 通路, 可以减轻糖尿病肾病肾小管的细胞坏死[32]。miR-122-5p 还可以通过 FOXP2 轴促进该基因的转录来较少糖尿病肾病肾小管上皮细胞向间质细胞的转化[33]。血清中的 miRNA 已被认为是糖尿病和血管并发症的潜在微创生物标志物之一[34]。miR-122 除调节代谢外, 在机体炎症反应以及调节免疫方面也有巨大的潜力[35]。

7. miR-122 与肥胖伴糖尿病

随着体质指数(BMI)的增加, 肥胖人群的脂肪细胞会增生、肥大, 最终导致白色脂肪组织的增加, 白色脂肪组织储存在皮下及内脏等多个地方, 其中内脏脂肪持续增加会引起全身低度炎症反应的产生, 进而引起全身各个器官的功能障碍。肥胖还会增加胰岛素抵抗, 降低胰岛素的敏感性, 容易导致出现心血管损害、冠心病、糖尿病等的发生, 给人的健康带来严重危害。肥胖人群对糖尿病的易感性还与堆积的部位及脂肪稳定性有关。研究证实腹型肥胖相比其他部位肥胖的人群, 更具有糖尿病易感性[36]。另外肥胖还具有遗传易感性, 如果父母肥胖, 孩子发生肥胖的几率明显增加。

miR-122 与肥胖的关系, 重要的中间枢纽在于肝脏。氧化应激以及感染的发生可能导致肝脏功能的异常, 从而亦可以影响脂肪的代谢, 从而导致体内代谢紊乱的发生。有研究表明抑制小鼠 miR-122 导致与脂质代谢有关的基因表达下调, 如 Acl1、Mttp 和 Srebp-1 这些基因的表达。所以我们推测 miR-122 很可能是通过机体内的相关信号通路通过影响基因的表达从而间接影响了生化指标水平的高低。但也只是推测而已, 不过足以证明研究 miR-122 在血脂相关代谢性疾病中应该是具有较重要的临床应用价值。糖

尿病合并肥胖的患者中血脂水平往往是较正常人偏高的, 而 miR-122 又在血脂水平偏高的患者中表达显著升高。我们预测它在糖尿病合并肥胖的人群中表达很有可能也是上调的。

8. 结论

血糖、血脂代谢的紊乱, 胰岛素信号传递的障碍以及胰岛素的抵抗等, 可直接或者间接地增加心血管疾病、高脂血症、肥胖以及 2 型糖尿病的风险程度。目前的研究证实, miR-122 与人体代谢方面有着千丝万缕的关系。miRNA-122 参与调控肝脏胆固醇、血脂血糖代谢以及肝脏细胞的增殖、分化等过程, 在机体的稳态中起着关键作用。在肥胖及糖尿病甚至肥胖伴糖尿病患者中具体的作用机制, 相关的信号通路都尚未完全明确, 值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 朱于坚. 肥胖 2 型糖尿病奥利司他治疗效果的初步观察[J]. 海峡药学, 2016, 28(6): 162-163.
- [2] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识[J]. 糖尿病天地(临床), 2016, 10(9): 392-394.
- [3] American Diabetes Association (2019) Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*, **42**, 81-89. <https://doi.org/10.2337/dc19-S008>
- [4] Lim, E.L., Hollingsworth, K.G., Aribisala, B.S., *et al.* (2011) Reversal of Type 2 Diabetes: Normalization of Beta Cell Function in Association with Decreased Pancreas and Liver Triacylglycerol. *Diabetologia*, **54**, 2506-2514. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2204-7>
- [5] Huang, X.Y., Chen, J.X., Ren, Y., *et al.* (2022) Exosomal miR-122 Promotes Adipogenesis and Aggravates Obesity through the VDR/SREBF1 Axis. *Obesity (Silver Spring)*, **30**, 666-679. <https://doi.org/10.1002/oby.23365>
- [6] Lee, H.M., Wong, W.K., Fan, B.Q., *et al.* (2021) Detection of Increased Serum miR-122-5p and miR-455-3p Levels before the Clinical Diagnosis of Liver Cancer in People with Type 2 Diabetes. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 23756. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03222-x>
- [7] Mohany, K.M., Al Rugaie, O., Al-Wutayd, O. and Al-Nafeesah, A. (2021) Investigation of the Levels of Circulating miR-29a, miR-122, Sestrin 2 and Inflammatory Markers in Obese Children with/without Type 2 Diabetes: A Case Control Study. *BMC Endocrine Disorders*, **21**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00829-z>
- [8] 董敏. 利拉鲁肽对我国肥胖 2 型糖尿病患者减重治疗的现状及进展[J]. 天津药学, 2021, 33(5): 74-78.
- [9] Hulsmans, M., De Keyzer, D. and Holvoet, P. (2011) MicroRNAs Regulating Oxidative Stress and Inflammation in Relation to Obesity and Atherosclerosis. *The FASEB Journal*, **25**, 2515-2527. <https://doi.org/10.1096/fj.11-181149>
- [10] Kim, D. and Scherer, P.E. (2021) Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes & Metabolism Journal*, **45**, 799-812. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0077>
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [12] Shaw, J.E., Sicree, R.A. and Zimmet, P.Z. (2010) Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *DIABETES RES CLIN PR*, **87**, 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.007>
- [13] Ying, S.Y., Chang, D.C., Miller, J.D., *et al.* (2006) The MicroRNA: Overview of the RNA Gene That Modulates Gene Functions. In: Ying, S.Y., Ed., *MicroRNA Protocols. Methods in Molecular Biology*, Vol. 342, Humana Press, Totowa, 1-18. <https://doi.org/10.1385/1-59745-123-1:1>
- [14] Tanzer, A. and Stadler, P.F. (2006) Evolution of microRNAs. In: Ying, S.Y., Ed., *MicroRNA Protocols. Methods in Molecular Biology*, Vol. 342, Humana Press, Totowa, 335-350. <https://doi.org/10.1385/1-59745-123-1:335>
- [15] Fernandez-Valverde, S.L., Taft, R.J. and Mattick, J.S. (2011) MicroRNAs in β -Cellbiology, Insulin Resistance, Diabetes and Its Complications. *Diabetes*, **60**, 1825-1831. <https://doi.org/10.2337/db11-0171>
- [16] Fang, Q., Chen, W., Jian, Y.R., *et al.* (2022) Serum Expression Level of MicroRNA-122 and Its Significance in Patients with Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Healthcare Engineering*, **2022**, Article ID: 8430276. <https://doi.org/10.1155/2022/8430276>
- [17] 孟昶, 朱磊. miR-122 对脂代谢影响的研究进展[J]. 辽宁体育科技, 2019, 41(2): 31-35. <https://doi.org/10.13940/j.cnki.lntykj.2019.02.008>
- [18] Refeat, M.M., Hassan, N.A.-M., Ahmad, I.H., *et al.* (2021) Correlation of Circulating miRNA-33a and miRNA-122 with Lipid Metabolism among Egyptian Patients with Metabolic Syndrome. *Journal of Genetic Engineering and Bio-*

- technology*, **19**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00246-8>
- [19] Benatti, R.O., Melo, A.M., Borges, F.O., *et al.* (2014) Maternal High-Fat Diet Consumption Modulates Hepatic Lipid Metabolism and microRNA-122 (miR-122) and microRNA-370 (miR-370) Expression in Offspring. *British Journal of Nutrition*, **111**, 2112-2122. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000579>
- [20] Baselga, E.L., Blade, C., Ribas, L.A., *et al.* (2014) Chronic Supplementation of Proanthocyanidins Reduces Postprandial Lipemia and Liver miR-33a and miR-122 Levels in a Dose-Dependent Manner in Healthy Rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **25**, 151-156. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.09.014>
- [21] López-Pastor, A.R., Infante-Menéndez, J., González-Illanes, T., *et al.* (2021) Concerted Regulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Progression by microRNAs in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *Disease Models & Mechanisms*, **14**, Article ID: dmm049173. <https://doi.org/10.1242/dmm.049173>
- [22] Hu, Y.Y., Peng, X.T., Du, G.P., *et al.* (2022) MicroRNA-122-5p Inhibition Improves Inflammation and Oxidative Stress Damage in Dietary-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease through Targeting FOXO3. *Front Physiol*, **13**, Article ID: 803445. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.803445>
- [23] Zinkhan, E.K., Yu, B. and Schlegel, A. (2018) Prenatal Exposure to a Maternal High Fat Diet Increases Hepatic Cholesterol Accumulation in Intrauterine Growth Restricted Rats in Part through MicroRNA-122 Inhibition of Cyp7a1. *Frontiers in Physiology*, **9**, 645. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00645>
- [24] Cirera, S., Birck, M., Busk, P.K., *et al.* (2010) Expression Profiles of miRNA-122 and Its Target CAT1 in Minipigs (*Sus scrofa*) Fed a High-Cholesterol Diet. *Comparative Medicine*, **60**, 136-141.
- [25] Ghosh, J., Bose, M., Roy, S., *et al.* (2013) Leishmania Donovanii Targets Dicer1 to Downregulate miR-122, Lower Serum Cholesterol, and Facilitate Murine Liver Infection. *Cell Host & Microbe*, **13**, 277-288. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.02.005>
- [26] Wu, G.Y., Rui, C., Chen, J.Q., *et al.* (2017) MicroRNA-122 Inhibits Lipid Droplet Formation and Hepatic Triglyceride Accumulation via Yin Yang 1. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **44**, 1651-1664. <https://doi.org/10.1159/000485765>
- [27] Shukla, U., Tumma, N., Gratsch, T., *et al.* (2013) Insights into Insulin-Mediated Regulation of CYP2E1: miR-132/-212 Targeting of CYP2E1 and Role of Phosphatidylinositol 3-Kinase, Akt (Protein Kinase B), Mammalian Target of Rapamycin Signaling in Regulating miR-132/-212 and miR-122/-181a Expression in Primary Cultured Rat Hepatocytes. *Drug Metabolism and Disposition*, **41**, 1769-1777. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.052860>
- [28] 陈丽霞, 张秀薇, 禰文婷, 等. miR-101、miR-122 在妊娠期糖尿病患者血清和胎盘组织中表达及意义[J]. 广东医科大学学报, 2021, 39(3): 267-270.
- [29] 魏胜男. 黄癸固体分散体通过调控肝脏 HNF4 α /miR-122 通路纠正糖尿病糖脂代谢紊乱机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [30] Mahjoob, G., Ahmadi, Y., Fatima, R.H., *et al.* (2022) Circulating microRNAs as Predictive Biomarkers of Coronary Artery Diseases in Type 2 Diabetes Patients. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24380. <https://doi.org/10.1002/jcla.24380>
- [31] Liu, X.H., Xu, H.L., Zang, Y.H., *et al.* (2022) Radix Rehmannia Glutinosa Inhibits the Development of Renal Fibrosis by Regulating miR-122-5p/PKM Axis. *American Journal of Translational Research*, **14**, 103-119.
- [32] Cheng, L., Qiu, X.Y., He, L.Y., *et al.* (2022) MicroRNA-122-5p Ameliorates Tubular Injury in Diabetic Nephropathy via FIH-1/HIF-1 α Pathway. *Renal Failure*, **44**, 293-303. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2039194>
- [33] Zang, L., Gao, F., Huang, A.J., *et al.* (2022) Icaritin Inhibits Epithelial Mesenchymal Transition of Renal Tubular Epithelial Cells via Regulating the miR-122-5p/FOXP2 Axis in Diabetic Nephropathy Rats. *Journal of Pharmacological Sciences*, **148**, 204-213. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2021.10.002>
- [34] Pastukh, N., Meerson, A., Kalish, D., *et al.* (2019) Serum miR-122 Levels Correlate with Diabetic Retinopathy. *Clinical and Experimental Medicine*, **19**, 255-260. <https://doi.org/10.1007/s10238-019-00546-x>
- [35] Li, K.L., Yan, G.H., Huang, H.J., *et al.* (2022) Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of the Extracellular Vesicles Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Osteoarthritis via M2 Macrophages. *Journal of Nanobiotechnology*, **20**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01236-1>
- [36] 刘利慧, 周波, 王霜, 等. 伴腹型肥胖 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗指数与脂肪细胞脂肪酸结合蛋白、尿酸水平密切相关[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(4): 310-314.