

微小RNA通过靶向PI3K/AKT 信号通路改善2型糖尿病胰岛素 抵抗的机制研究

邓群¹, 包芸^{2*}

¹内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月7日; 发布日期: 2023年2月14日

摘要

胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的主要发病机制, IR产生机制尤为复杂, 胰岛素信号通路的转导在其中扮演着重要角色。近年来, 越来越多有关微小RNA(miRNA)的研究证实, miRNA是糖脂代谢的关键调节因子, 可能与其调控信号通路有关。而PI3K/Akt在胰岛素信号通路中居于主导地位, 因此, 探索miRNA与PI3K/Akt信号通路之间的调控关系, 明确其作用靶点及调控方向, 有利于为T2DM提供新的治疗方向, miRNA有望成为T2DM的诊断和治疗新靶点。

关键词

2型糖尿病, 胰岛素抵抗, 微小RNA, PI3K/Akt信号通路

Mechanism of microRNAs to Improve Insulin Resistance in Type 2 Diabetes by Targeting PI3K/AKT Signaling Pathway

Qun Deng¹, Yun Bao^{2*}

¹Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 7th, 2023; published: Feb. 14th, 2023

*通讯作者 Email: zhanmnn@sina.com

文章引用: 邓群, 包芸. 微小RNA通过靶向PI3K/AKT信号通路改善2型糖尿病胰岛素抵抗的机制研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1886-1892. DOI: 10.12677/acm.2023.132261

Abstract

Insulin resistance (IR) is the main pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and the generation mechanism of IR is particularly complex, in which insulin signaling pathway transduction plays an important role. In recent years, more and more studies on MicroRNAs (miRNAs) have confirmed that miRNAs are key regulatory factors in glycolipid metabolism and may be related to their regulatory signaling pathways. PI3K/Akt plays a dominant role in insulin signaling pathway. Therefore, exploring the regulatory relationship between miRNA and PI3K/Akt signaling pathway as well as clarifying its target and direction of regulation is conducive to providing new therapeutic directions for T2DM, and miRNA is expected to become a new target for diagnosis and treatment of T2DM.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, microRNAs, PI3K/Akt

Copyright © 2023 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

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是内分泌系统最常见的慢性非传染性疾病之一,被称为“全球流行病”。随着生活水平的提高和饮食结构的改变,DM的发病率不断上升,根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)统计,目前我国糖尿病患者约1.2亿人,我国已成为糖尿病患者增长最快的国家[1][2][3]。鉴于此,探索DM分子生物学的发病机制及引发该病的多种信号通路得到了密切关注与研究[4][5][6][7]。有关糖尿病的发病机制尚未完全明确,涉及炎症、氧化应激和胰岛素抵抗等。DM临床可分为T1DM和T2DM,后者占90%以上。T2DM的主要发病机制是胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)。IR作为T2DM的主要发病机制,与多种因素相关,经研究[8]发现,胰岛素受体后信号转导通路障碍是引发IR的主要因素,而PI3K/Akt途径被认为其属于受体后IR,是产生IR的主要机制。研究[9]发现miRNA与T2DM有紧密关系,因此,探索miRNA在T2DM-IR中的作用及其调控机制,以期对T2DM的防治提供新方向。

2. PI3K/Akt 信号通路

T2DM胰岛素信号通路主要有AMPK、PI3K/Akt、FoxO、NF-kB等。PI3K/Akt是胰岛素信号传导的一条经典调控途径,亦是产生IR的主要因素。PI3K是一种胞内磷脂酰肌醇激酶,其本身具有丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶的活性,也具有磷脂酰肌醇激酶的活性,是具有多种细胞功能的细胞内信号转导因子。根据序列同源性和脂质分子底物分子的不同,PI3K被分为三类(I类、II类和III类),其中研究最广泛的是I类PI3K,此类PI3K为异源二聚体,由调节亚基p85和催化亚基p110构成。调节亚基p85含有SH2和SH3结构域,可与相应结合位点的靶蛋白相互作用。Akt是PI3K下游的蛋白激酶,其介导生长因子、细胞因子和细胞存活、生长、增殖、血管生成和新陈代谢。

PI3K/Akt信号通路的传导:正常情况下,当接受来自酪氨酸激酶和G蛋白偶联受体的信号后,PI3K

的 p85 调节亚基即被募集到临近质膜的部位, p110 亚基通过与 p85 亚基结合把底物 PI-4, 5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)转化为 PI-3, 4, 5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)。PIP3 可以和蛋白激酶 B (proteinkinase B, PKB/Akt) 的 N 端 PH 结构域结合, 使 Akt 从细胞质转移到细胞膜上, 并在 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1)和 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 2 (PDK2)的辅助下, 分别使 Akt 蛋白上的苏氨酸磷酸化位点(Thr308)和丝氨酸磷酸化位点(Ser473)磷酸化而使其激活。激活后的 Akt 通过直接和间接两种途径激活其底物雷帕霉素靶体蛋白(mTOR) [10] [11] [12]。另一方面, 肿瘤抑制基因 PTEN (第 10 号染色体磷酸酶和张力蛋白同源丢失性基因)编码的产物可以使 PIP3 在 D3 位去磷酸化生成 PIP2, 可抑制 Akt 的活化, 从而实现 PI3K/Akt 信号通路的负性调节, 抑制细胞增殖和促进细胞凋亡。有研究表明 PI3K 是糖脂代谢的重要调节分子[13]。

3. PI3K/Akt 信号通路与 T2DM-IR 的关系

IR 是机体内靶细胞的胰岛素受体对胰岛素失去正常敏感性的状态, 即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态。简单来说, 即肝脏、骨骼肌和脂肪组织对胰岛素无反应导致葡萄糖摄取减少和高血糖状况[14]。IR 不仅是 T2DM 的主要发病基础, 更是多种代谢性疾病的共同病理生理基础。目前, 有关 IR 的研究热点主要集中在胰岛素信号转导的途径。PI3K/Akt 作为胰岛素信号转导的主要通路之一, 在 IR 中起着主导作用, 其作用机制尚未完全阐述。近年来, 多项研究支持 PI3K 是胰岛素信号传导中的关键节点。胰岛素信号传导的主要步骤: 首先胰岛素与其受体结合, 激活胰岛素受体; 胰岛素受体底物 (IRS)磷酸化, 并且在 p85 亚基的作用下, 与 PI3K 相结合激活 PI3K, 活化的 PI3K 催化 PIP2 产生 PIP3, PIP3 与蛋白激酶 B (PKB)结合并在质膜激活 PKD1, 使 Akt 磷酸化, 进一步调节其下游分子 GSK-3、mTORC、GLUT4 等, 影响糖脂代谢[8]。

因此, PI3K/Akt 是胰岛素受体后信号转导的关键, T2DM 引起的 IR 可能与 PI3K/Akt 通路胰岛素信号传导障碍有关。PI3K 活化后可激活 GLUT4, GLUT4 是一种胰岛素调节的跨膜葡萄糖转运蛋白, 控制葡萄糖稳态, 是 PI3K/Akt 途径的下游靶点[15]。GLUT4 主要负责葡萄糖的转运, 促进肌肉、肝脏和脂肪等组织对葡萄糖的摄取、利用[16] [17] [18]。质膜上缺乏 GLUT4 是 IR 的早期阶段, 亦是 IR 发生的重要原因之一。活化的 PI3K 可以通过磷酸化作用激活或抑制其下游靶蛋白, 调节糖脂代谢。另一方面, 胰岛素代谢异常, IRS 酪氨酸磷酸化下降, 干扰 PI3K 活化, 进一步抑制 GLUT4 转运, 从而诱发 IR。由此可见, IR 的发生与 PI3K/Akt 信号通路及其下游靶点具有紧密的联系。最新研究[9]表明 miRNA 可以调控胰岛素信号转导, 进而影响糖代谢。PI3K-P85 是 miRNA-320 的靶点, 最新研究[19]发现, miR-320 对 PI3K/Akt 信号通路有抑制作用, 说明 miRNA-320 可能通过多种途径参与 IR、DM 的发生发展。有动物实验[20]表明, 上调 miRNA-320 可下调 Igf-1/PI3K/Akt 信号通路改善 IR。因此探索 miRNA 对胰岛素信号通路转导的作用机制可以为临床防治 T2DM 提供新的治疗靶点。

4. miRNA 与 T2DM 的关系

随着基因组学和蛋白组学的发展, 我们对于 miRNA 有了深入的认识。miRNA 是一类由内源基因编码的长度约 20~24 个核苷酸的非编码单链 RNA。miRNA 可以通过破坏靶 mRNA 的稳定性、抑制靶 mRNA 的翻译来对靶 mRNA 发挥调控作用。miRNA 的生物合成过程: 在细胞核中 miRNA 基因的初级产物 pri-miRNA (长度约为 300~1000 个碱基), 经过 Drosha 酶切割成发夹结构的 pre-miRNA (长度约 70~90 个碱基), 即 miRNA 前体, pre-miRNA 在转运蛋白 exportin-5 的作用下由细胞核转运到细胞质中, pre-miRNA 再经过 Dicer 酶进一步切割, 即成为长约 20~24 个碱基的成熟 miRNA。成熟的 miRNA 与其他蛋白质结合成复合物 RISC (RNA-induced silencing complex), 即诱导的 RNA 沉默复合体。RISC 以 mRNA 为目标, 从而引起靶 mRNA 降解或翻译抑制。由此可见, miRNA 的主要功能包括 RNA 沉默以及基因表达的转录

后调控。

miRNA 可通过多种调控途径干扰 IR, 其主要包括: 受体前 IR (影响胰岛素合成与分泌)、受体 IR (干扰胰岛素受体底物与胰岛素结合), 受体后 IR (抑制或促进胰岛素信号转导及 GLUT4 葡萄糖跨膜转运)。有研究[21]证明 miRNA-320 在糖脂代谢中起重要作用。刘云涛等[22]研究表明 miRNA-320 与糖代谢、IR 关系密切。Yu Yang 等[23]研究发现 miR-27a 在 C57BL/6J 小鼠中过度表达, 导致甘油三酯积累以及 PPAR- γ 和其他基因的抑制, 从而导致 IR。miRNA 可通过调控胰岛素信号通路转导来干预 IR。miRNA 干扰 IR 主要体现在对胰岛素信号通路转导的调控方面, 因此胰岛素信号通路的研究最为广泛。PTEN 是 miR-21 的靶基因, PTEN 能使 PI3K 底物去磷酸化, 将 PIP3 转变为 PIP2, 抑制 AKT 及其下游分子的活化, 从而抑制 PI3K/Akt 的过度表达, 负反馈调节 PI3K 介导的信号通路[11]。此外, 有研究[24]发现 miR-21 抑制剂可改善 STZ 诱导的 T2DM 大鼠 IR 和脂质代谢紊乱。Zhu-Jun Mao [25]等研究发现运脾和络汤通过调节肝脏 miR-29a-3p 减轻糖尿病肥胖大鼠胰岛素抵抗, 实验发现 IRS-1 mRNA 的 3'-UTR 是 miR-29a-3p 结合位点, miR-29a-3p 可以直接靶向调节 IRS-1 的表达, 而运脾和络汤可以通过下调或维持 miR-29a-3p 水平, 增加 IRS-1 mRNA 及其磷酸化蛋白的表达, 上调胰岛素受体信号通路 IRS1、Akt、PDK1 的蛋白表达来减轻 T2DM IR。另有实验研究[26] [27] [28]证实了大黄酒连泻心汤可以通过调控 AMPK、PI3K/Akt 信号通路, 改善糖脂代谢及 IR。Xue Zhang [16]等研究发现雷公藤红素通过促进 HepG2 细胞中 miR-150 和 miR-223 表达上调, 进一步干扰 GLUT4、IRS1 表达以及 IRS1 Ser307 磷酸化, 增加 GLUT4 和 IRS1 的表达, 减轻 IR。另外研究还发现, miR-150 过度表达未影响 miR-223 水平, 而 miR-223 过度表达则增加了 miR-150 的表达, 因此推测 miR-223 可能在 miR-150 的上游调节因子, 并且是雷公藤红素的下游调节剂。先前已有研究[29] [30]证明雷公藤素具有抗炎和抗氧化特性, 可减轻 IR。Bing Dai 等[31]经研究发现, 六味地黄汤可以上调肝脏胰岛素信号通路相关因子的表达, 促进 PI3K/Akt 信号通路的激活, 以增强肝脏中 IRS2、PI3K、Akt 的磷酸化, 改善信号转导因子的 mRNA 表达。结果显示, 六味地黄汤能显著降低 T2DM IR 大鼠的空腹血糖和血清胰岛素水平, 增加胰岛素敏感性, 抑制 IR。张朝宁等[32]研究发现化浊颗粒可下调 miR-21 表达, 上调 PTEN 表达, 进而抑制 PI3K/Akt 信号通路, 改善 IR。

miRNA 差异表达, 对于 T2DM 早期诊断有潜在价值, Yang Liu 等[33]通过检测糖耐量受损受试者 (IGT)、空腹血糖受损受试者 (IFG)、新诊断 T2DM 患者及健康个体血清中 miR-126 表达量, 证实 miR-126 可用于筛查糖尿病前期及新诊断糖尿病的生物标志物。GHADA AL-KAJAJI 等[34]研究发现, 外周全血中的 miR-15a 可以作为 T2DM 和糖尿病前期的潜在生物标志物。此外, 孙志兵等[35]还发现 miR-320 与糖尿病视网膜病变病程进展及糖脂代谢相关。另有研究[36]表明, 干扰 miR-320 表达对高糖诱导的 MIN6 细胞损伤具有保护作用, 其作用机制为干扰 miR-320 表达激活 Akt/m TOR 信号通路保护高糖诱导的胰岛细胞 β 凋亡和损伤。另外, miRNA 作为细胞内重要的非编码调控因子, 可调控众多基因表达转录, 在肿瘤(乳腺癌、肺癌、结直肠癌、胃癌、膀胱癌等疾病)中亦发挥着重要作用, 有研究表明, miRNA-320 与多种肿瘤存在联系, 对一些肿瘤的发生发展起着抑制或促进作用[37]。刘雪娇等[38]研究发现 miRNA-320 在肺癌细胞中呈低表达, E2F1 是 miRNA-320 的靶标基因, 天南星提取物可通过上调 miRNA-320 表达, 逆转肺癌细胞顺铂耐药, 进而靶向下调 E2F1 表达, 促进肺癌细胞凋亡。E2F1 是 E2F 家族转录因子家族成员, 可改变细胞周期, 调控细胞凋亡过程, 诱导细胞上皮间质转化, 提高细胞侵袭、迁移能力, 具有一定的促癌作用。李蓉等[39]研究发现, 过表达 miRNA-320c 通过靶向 FADD 抑制肺腺癌细胞凋亡, 促进肺腺癌细胞的侵袭和迁移, 证实了 miRNA-320c 在肺腺癌进展中具有致癌特性。周晓兰等[40]研究显示 miRNA-320d 可抑制心肌细胞凋亡, 其低表达引起心肌细胞凋亡增加, 细胞活力降低, 参与心房纤维化的发展过程。

5. 总结与展望

IR 是 T2DM 发生发展的重要病理基础, 胰岛素信号通路的转导在 IR 中起着主导作用, 而 PI3K/Akt 作为经典的胰岛素信号通路之一, 是胰岛素受体后信号转导的关键, 可调控糖脂代谢。miRNA 具有多种重要的分子生物学功能, 可作为细胞间信息传递介质, 参与许多疾病的生理功能和病理过程, 尤其在 T2DM 的诊治中具有重要的临床价值和研究潜力。经研究发现, 多种 miRNA 可以调控 PI3K/Akt 信号通路, 通过抑制或促进其基因的表达, 进而影响 IR, 最终达到调控糖脂代谢的作用。miRNA 不仅在调控 T2DM 信号通路中发挥重要作用, 越来越多的研究还表明其在预测 T2DM 的生物标志物方面存在潜在价值, 糖尿病患者血清或尿液中的差异表达 miRNA 可作为 T2DM 早期诊断的新型生物标志物。

miRNA 数量庞大, 功能复杂, 许多 miRNA 可以促进 T2DM 发展或减少 T2DM 损伤。miRNA 在 T2DM-IR 中的调控机制尚未明确, 基于此, 进一步探索 miRNA 与 PI3K/Akt 信号通路的关系, 明确其作用靶点及调控机制, 可以为揭示 T2DM 的发病机制提供新的证据和研究方向, miRNA 有望成为 T2DM 的诊断和治疗新靶点。

基金项目

内蒙古自治区自然科学基金项目, 项目编号: 2020MS08130, 项目名称: 大黄黄连泻心汤调控 miR-320、PI3K/Akt 信号通路改善胰岛素抵抗的研究。

参考文献

- [1] Li, Y.Z., Teng, D., Shi, X.G., *et al.* (2020) Prevalence of Diabetes Recorded in Mainland China Using 2018 Diagnostic Criteria from the American Diabetes Association: National Cross Sectional Study. *BMJ*, **369**, Article No. m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>
- [2] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [3] Sinclair, A., Saeedi, P., Kaundal, A., *et al.* (2020) Diabetes and Global Ageing among 65-99-Year-Old Adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **162**, Article ID: 108078. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108078>
- [4] Beale, E.G. (2013) Insulin Signaling and insulin Resistance. *Journal of Investigative Medicine*, **61**, 11-14. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3182746f95>
- [5] Saltiel, A.R. (2001) New Perspectives into the Molecular Pathogenesis and Treatment of Type 2 Diabetes. *Cell*, **104**, 517-529. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00239-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00239-2)
- [6] 唐菁婕. 基于 miR-320 的 PI3K/AKT/GLUT4 通路探讨苍附导痰汤加味联合二甲双胍对治疗肾虚痰湿型 PCOS-IR 的妊娠结局影响[D]. [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2021. <https://doi.org/10.27282/d.cnki.gsdzu.2021.000227>
<https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CMFD&dbname=CMFD202201&filename=1021136247.nh&v>
- [7] 刘福君, 常李李, 王为兰, 李金耀. 肝脏胰岛素抵抗与 2 型糖尿病[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(4): 699-708.
- [8] 赵珊珊, 韩亚鹏, 潘紫萌, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探究中医药治疗胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(11): 211-216.
- [9] 曾霖, 黄倩, 王高祥, 等. 微 RNA 调控糖代谢的研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(13): 2655-2660.
- [10] 迟毓婧, 李晶, 管又飞, 杨吉春. PI3K-Akt 信号传导通路对糖代谢的调控作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2010, 26(10): 879-885. <https://doi.org/10.13865/j.cnki.cjmb.2010.10.014>
- [11] Hu, M.L., Zhu, S.X., Xiong, S.W., Xue, X.X. and Zhou, X.D. (2019) MicroRNAs and the PTEN/PI3k/AKT Pathway in Gastric Cancer (Review). *Oncology Reports*, **41**, 1439-1454. <https://doi.org/10.3892/or.2019.6962>
- [12] Chen, P.F., Li, X.P., Yu, X. and Yang, M. (2022) Ginsenoside Rg1 Suppresses Non-Small-Cell Lung Cancer via MicroRNA-126-PI3K-AKT-mTOR Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 1244836. <https://doi.org/10.1155/2022/1244836>

- [13] Dihingia, A., Ozah, D., Ghosh, S., *et al.* (2018) Vitamin K1 Inversely Correlates with Glycemia and Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes (T2D) and Positively Regulates SIRT1/AMPK Pathway of Glucose Metabolism in Liver of T2D Mice and Hepatocytes Cultured in High Glucose. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **52**, 103-114. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.09.022>
- [14] Williams, M.D. and Mitchell, G.M. (2012) MicroRNAs in Insulin Resistance and Obesity. *Experimental Diabetes Research*, **2012**, Article ID: 484696. <https://doi.org/10.1155/2012/484696>
- [15] Sano, H., Eguez, L., Teruel, M.N., *et al.* (2007) Rab10, a Target of the AS160 RAB GAP, Is Required for Insulin-Stimulated Translocation of GLUT4 to the Adipocyte Plasma Membrane. *Cell Metabolism*, **5**, 293-303. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.03.001>
- [16] Zhang, X., Xue, X.-C., Wang, Y., *et al.* (2019) Celastrol Reverses Palmitic Acid-Induced Insulin Resistance in HepG2 Cells via Restoring the miR-223 and GLUT4 Pathway. *Canadian Journal of Diabetes*, **43**, 165-172. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2018.07.002>
- [17] 张世卿, 佟丽. 胰岛素抵抗作用发生机制及实验模型的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(3): 364-368.
- [18] 高静, 段畅, 李丽娟. 2型糖尿病发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(21): 3935-3938.
- [19] Zhang, Z.Q., Zhang, J.K., Li, J.M., *et al.* (2020) miR-320/ELF3 Axis Inhibits the Progression of Breast Cancer via the PI3K/AKT Pathway. *Oncology Letters*, **19**, 3239-3248. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11440>
- [20] 胡淑芳, 杨丽, 蔡桃英, 徐子辉. miR-320a-5p 对高脂饮食诱导的小鼠肥胖和 IR 的影响研究[J]. 重庆医学, 2020, 49(16): 2605-2611+2616.
- [21] Du, H.Z., Zhao, Y.R., Yin, Z.W., *et al.* (2021) The Role of miR-320 in Glucose and Lipid Metabolism Disorder-Associated Diseases. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 402-416. <https://doi.org/10.7150/ijbs.53419>
- [22] 刘云涛, 何婷, 胡妍琦, 等. 2型糖尿病患者血清 miR-320 与颈动脉粥样硬化相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(4): 256-260.
- [23] Yu, Y., Du, H.W., Wei, S.N., *et al.* (2018) Adipocyte-Derived Exosomal MIR-27a Induces Insulin Resistance in Skeletal Muscle through Repression of PPAR γ . *Theranostics*, **8**, 2171-2188. <https://doi.org/10.7150/thno.22565>
- [24] Wang, Y., Yang, L.-Z., Yang, D.-G., *et al.* (2020) MiR-21 Antagomir Improves Insulin Resistance and Lipid Metabolism Disorder in Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes Mellitus Rats. *Annals of Palliative Medicine*, **9**, 394-404. <https://doi.org/10.21037/apm.2020.02.28>
- [25] Mao, Z.-J., Weng, S.-Y., Lin, M. and Chai, K.-F. (2019) Yunpi Heluo Decoction Attenuates Insulin Resistance by Regulating Liver miR-29a-3p in Zucker Diabetic Fatty Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **243**, Article ID: 111966. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111966>
- [26] 张超伟. 大黄黄连泻心汤通过调控 PI3K/AKT 信号通路改善 T2DM 模型大鼠的研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27231/d.cnki.gnmyc.2021.000229>
<https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CMFD&dbname=CMFD202201&filename=1021813780.nh&v>
- [27] 郝艺杰. 大黄黄连泻心汤调控 PI3K/AKT 信号通路改善 HepG2 细胞糖脂代谢和胰岛素抵抗的研究[D]: [硕士学位论文]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27231/d.cnki.gnmyc.2021.000073>
<https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CMFD&dbname=CMFD202201&filename=1021813790.nh&v>
- [28] 郝建华, 包毅敏, 包芸, 等. 大黄黄连泻心汤对 2 型糖尿病大鼠骨骼肌中 AMPK α 、PGC-1 α 、GLUT4 表达的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(33): 13-18.
- [29] Yu, X., Tao, W.W., Jiang, F.R., *et al.* (2010) Celastrol Attenuates Hypertension-Induced Inflammation and Oxidative Stress in Vascular Smooth Muscle Cells via Induction of Heme Oxygenase-1. *American Journal of Hypertension*, **23**, 895-903. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.75>
- [30] Kim, J.E., Lee, M.H., Nam, D.H., *et al.* (2013) Celastrol, an Nf- κ B Inhibitor, Improves Insulin Resistance and Attenuates Renal Injury in db/db Mice. *PLOS ONE*, **8**, e62068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062068>
- [31] Dai, B., Wu, Q.X., Zeng, C.X., *et al.* (2016) The Effect of Liuwei Dihuang Decoction on PI3K/AKT Signaling Pathway in Liver of Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Rats with Insulin Resistance. *Journal of Ethnopharmacology*, **192**, 382-389. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.07.024>
- [32] 余臣祖, 张朝宁, 张小娟, 安小平. 化浊颗粒对 2 型糖尿病大鼠肝组织微小 RNA-21/P TEN/PI3K/AKT 信号通路的调控作用[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(4): 721-724. <https://doi.org/10.13935/j.cnki.sjzx.220414>
- [33] Liu, Y., Gao, G.Q., Yang, C., *et al.* (2014) The Role of Circulating MicroRNA-126 (miR-126): A Novel Biomarker for Screening Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 10567-10577. <https://doi.org/10.3390/ijms150610567>
- [34] Al-Kafaji, G., Al-Mahroos, G., Alsayed, N.A., *et al.* (2015) Peripheral Blood microRNA-15a Is a Potential Biomarker

for Type 2 Diabetes Mellitus and Pre-Diabetes. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 7485-7490.

<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4416>

- [35] 孙志兵, 杨娟. 2型糖尿病患者血清 miR-320 表达与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(5): 344-348.
- [36] 刘朱美卉, 陈晓宇, 杨元芳. 干扰微小 RNA-320 表达通过蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素通路保护高糖诱导的胰岛 β 细胞损伤[J]. 安徽医药, 2021, 25(10): 2039-2043.
- [37] 冯帅豪, 高社干, 陈晓杰, 等. miRNA-320d 和 FoxM1 在贲门癌组织中表达相关性及其临床价值分析[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(2): 194-198. <https://doi.org/10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.02.009>
- [38] 刘雪娇, 张雪云, 张勇. 基于 miR-320/E2F 转录因子 1 轴探讨天南星提取物对肺癌细胞顺铂耐药的影响及相关机制[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(8): 19-23.
- [39] 李蓉, 缪忠惠, 唐嘉黛, 等. MiR-320c 靶向 FADD 基因抑制肺腺癌细胞凋亡促进癌细胞的迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(9): 1531-1537.
- [40] 周晓兰, 杨帆, 徐大春, 等. 心房颤动病人血浆外泌体 miR-320d 表达与心房纤维化程度及复发的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(12): 2233-2236.