

miR-155 在 2 型糖尿病中的研究进展*

李 洁, 侯祺敏 综述, 吴世木[△] 审校

(兴义市人民医院医学检验科, 贵州兴义 562400)

摘 要:糖尿病是遗传和环境因素共同作用的最常见的代谢紊乱。“炎症学说”在糖尿病的病程进展中扮演着重要的角色,微小核糖核酸(miRNAs)作为调控细胞功能的关键因子,调节促炎因子和抑炎因子的表达,在糖尿病的病理生理过程中起着重要的作用,其中 miR-155 的表达变化可能参与了糖尿病相关并发症的发病机制,成为治疗靶点的潜在候选药物。

关键词:糖尿病; 微小 RNA155; 治疗靶点; 并发症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.008

中图法分类号:R587.1;R392

文章编号:1673-4130(2018)12-1436-03

文献标识码:A

2 型糖尿病(T2DM)是一组由多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,久坐不动的生活方式和健康的饮食习惯易导致肥胖,增加血液中的葡萄糖和脂肪酸水平,最终导致胰岛素抵抗、胰腺炎症和胰岛素生产或分泌不良,T2DM 是常见病、多发病,已成为严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题^[1]。目前世界上超过 4.15 亿糖尿病患者,预计到 2040 年将达到 6.42 亿^[2]。微小核糖核酸(miRNAs)是基因表达的核心调节因子,控制着胰岛素 β 细胞和胰岛素靶组织中关键基因的表达,是糖尿病形成过程中的重要参与者。研究者一直致力于寻找 T2DM 与 miRNAs 之间的关系,但是 miR-155 失调与糖尿病并发症之间的因果关系仍不明确。miRNAs 是强大的细胞调节因子和有潜力的治疗靶点,有效地调节这些微小非编码 RNA 水平,药物能选择性地传递给适当的细胞,将有望成为对抗糖尿病及并发症的有效治疗方案^[3]。本文将从以下几个方面进行 miR-155 与糖尿病的概述。

1 miRNAs 与炎症

miRNAs 是调节基因转录表达的一组长度约 22 nt 的内源性非编码单链 RNA,通过与靶基因 3'-端非翻译区(3'-UTR)结合,导致翻译抑制或 mRNA 降解^[4]。炎症机制被认为是糖尿病及其并发症发生发展的一个关键因素^[5],激活的炎症标记物是形成和发展糖尿病并发症的主要因素,包括视网膜病变、肾病、神经病变、缺血性心脏病、周围性血管疾病和脑血管疾病等^[6-7]。许多研究表明,miRNAs 可参与多种疾病的发生和发展,调节细胞增殖、功能、细胞因子及细胞内信号转导途径^[8]。有研究表明,水杨酸类抗炎药可以降低糖化血红蛋白水平,改善血糖状态,进一步说明了糖尿病与炎症的关系,而且炎症巨噬细胞通过

调节炎症因子的分泌会导致胰岛素抵抗和细胞功能障碍^[9-10]。

miR-155 是与炎症反应最相关的多功能 miRNAs,位于人类 21 号染色体的非编码转录体 B 细胞整合簇基因(BIC)第 3 个外显子内,参与炎症和免疫等多种生物学过程。miR-155 的表达与淋巴细胞的生物学功能有相关性,同时 miR-155 调节异常已被证明与许多人类肿瘤、自身免疫性疾病和病毒感染有相关性^[11-13]。据报道,miR-155 可以促进炎症性 T 细胞的形成,如辅助性 T 细胞 1(Th1)、Th17^[12]。miRNAs 参与了淋巴细胞分化、活化信号转导通路关键转录因子和效应分子的调控,作为一种负性调节分子,其能够调节效应 T 细胞应答和维持调节 T 细胞的稳定和功能^[14]。已有研究表明一旦激活淋巴细胞,miR-155 的表达水平就会剧增,miR-155 基因敲除小鼠可导致树突状细胞和 T 细胞的相互作用减弱,树突状细胞不能有效地向激活的 T 淋巴细胞呈递抗原,抑制淋巴细胞的增殖反应,参与固有免疫和适应性免疫的调节。正常情况下 Th1 及 Th2 细胞间存在着相互调节,细胞功能趋于动态平衡,任何一方的过度激活都可以导致病理状态^[15]。已经有研究通过研究 T 淋巴细胞各亚群(Th1、Th2、Th17、Treg)的比例及相应的细胞因子水平(IL-6、IL-17、IFN- γ 、TNF- α 、IL-2、IL-10)来探讨免疫激活和炎症在 T2DM 的发展的作用^[16]。

2 miRNAs 在胰腺 β 细胞中的作用

胰腺 β 细胞是控制血糖稳态的中心参与者。 β 细胞可以通过增加循环胰岛素水平来维持胰岛素抵抗状态下的葡萄糖稳态,但长期升高的胰岛素分泌由于细胞凋亡或去分化可能会导致 β 细胞功能衰竭^[17]。miRNAs 参与胰岛素分泌细胞的分化和成熟 β 细胞的调控,许多 miRNAs 有助于调节胰岛素的生物合成

* 基金项目:贵州省卫生计生委科学技术项目(gzwjkj2016-1-068)。

[△] 通信作者, E-mail:390676939@qq.com。

本文引用格式:李洁,侯祺敏,吴世木. miR-155 在 2 型糖尿病中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(12):1436-1438.

及调控蛋白成分水平,指导运输和分泌颗粒融合到质膜^[18-19]。胰岛素抵抗下 miRNAs 表达谱的改变有助于胰腺 β 细胞代偿性扩大。在衰老过程中特定 miRNAs 水平的变化影响胰腺 β 细胞的增殖能力,这可能会降低胰腺 β 细胞对胰岛素的应答,促进 T2DM 的发展^[20],不同糖尿病动物模型和糖尿病患者胰腺中 miRNAs 表达谱改变,会导致胰腺 β 细胞功能障碍。miRNAs 的表达水平的变化不仅可以引起糖尿病患者的慢性炎症反应,也导致胰腺 β 细胞功能障碍和减少,最终引起胰岛素抵抗^[21-22]。

miR-155 诱导产生的胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 可限制动脉粥样硬化、血脂异常和肥胖症的进展,并改善 β 细胞对胰岛素抗性的适应性^[23]。高脂血症和脂多糖能上调胰腺 β 细胞 miR-155 的表达,从而通过靶向 Mafk 改善葡萄糖稳态,miR-155 可通过调节脂多糖 (LPS) 影响胰岛素分泌,这是 β 细胞应激反应的一种自我保护机制,提高了 B 细胞胰岛素抵抗的适应^[24]。miRNAs 在精细调节细胞功能如增殖、分化和凋亡中具有关键作用,并且它们参与致癌、葡萄糖稳态、炎症和其他生物过程。越来越多的研究揭示了 miRNAs 可以在调控胰岛素的产生和分泌,以及胰腺 B 细胞的形成和发展中起作用^[25]。

3 miR-155 与糖尿病及并发症

miRNAs 参与 T2DM 患者胰腺生长发育、胰岛素分泌、肝脏、骨骼肌或脂肪细胞胰岛素抵抗的作用。全球肥胖流行的出现大大增加了胰岛素抵抗和代谢综合征的发病率,miRNAs 调控转录后基因表达,参与肥胖相关疾病的肝脏和脂肪组织中的代谢功能方面的作用^[26]。肥胖与 T2DM 关系密切,miR-155 在脂肪细胞的过程中起着不可或缺的作用,包括脂肪细胞和脂肪细胞褐变、脂肪组织纤维化^[27-28]。miR-155 缺乏的雌性小鼠能有效预防饮食诱导的肥胖,主要在于体质量增加或减少、脂肪生成基因的表达增加、脂肪组织炎症的钝化和胰岛素敏感性的改善^[29]。miR-155 缺乏会抑制脂肪组织炎症,最终改善糖代谢^[30-32],这可能在 T2DM 发病中起重要作用。

糖尿病与器官急慢性炎症病程有关,糖尿病动物研究模型发现 miR-155 能够抑制急性创伤炎症愈合,抑制 miR-155 可改善或减轻炎症状态^[33]。雄性大鼠模型的研究发现 miR-155 的表达水平在糖尿病肾脏、心脏、主动脉、外周血单个核细胞明显减少,同时与 NF- κ B 活性和凋亡率呈负相关^[34]。对糖尿病神经病变大鼠模型采用布洛芬和 L-精氨酸治疗,能延缓糖尿病神经病变和组织学改变,同时降低脊髓 miR-155 和 NO 水平,这一现象可能对糖尿病有预防作用^[35]。研究发现,miR-155 通过 TGF- β 1 信号通路调控心肌纤维化,miR-155 缺陷可预防糖尿病引起的心肌纤维化,miR-155 可能成为预防糖尿病所致心肌纤维化的治疗靶点之一^[36]。糖尿病肾病患者肾组织 miR-155 表达较正常对照组增加了 5 倍以上,且与血清肌酐水

平密切相关,同时体外高糖诱导人肾小球内皮细胞 (HRGECs) 中 miR-155 过度表达,细胞因子 TNF- α 、TGF- β 1 和 NF- κ B 均高表达,在糖尿病患者和动物模型实验 miR-155 表达增加有助于炎症介导肾小球内皮损伤^[37],miR-155 的缺乏能减轻局部肾病肾损害,这与通过增加 SOCS1 表达而抑制 IL-17 的产生有关^[38]。miR-155 可能在 T2DM 视网膜病变的发病机制中起重要作用,主要通过调控 Treg 细胞和 TGF- β 1, Treg 在体内的数量和功能的变化与各种糖尿病并发症的发生和发展密切相关^[39]。

4 展 望

T2DM 是临床常见的一组异质性疾病,目前发病年龄日趋年轻化,临床症状也表现不典型,患者难以早期得到治疗,存在着高发病率及高病死率的风险,给社会经济及生活质量带来严重的影响。在全世界范围内,由于人类生活方式的改变和寿命的延长, T2DM 患病率呈迅速增长的趋势,越早发现就可以得到更有效的治疗,减少并发症的发生。miRNAs 易获得、稳定,有望成为一种新的生物标志物。本文探讨了 miR-155 在 T2DM 发病中的作用,为 T2DM 发病机制提供了新的观点,miR-155 可能成为一种可行的治疗靶点的潜在候选药物。

参考文献

- [1] ROSADO J A, DIEZ-BELLO R, SALIDO G M, et al. Fine-tuning of microRNAs in type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Med Chem*, 2017-12-05 [2018-02-27]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29210640>.
- [2] GOTHAI S, GANESAN P, PARK S Y, et al. Natural phyto-bioactive compounds for the treatment of type 2 diabetes; inflammation as a target [J]. *Nutrients*, 2016, 8 (8): E461.
- [3] REGAZZI R. MicroRNAs as therapeutic targets for the treatment of diabetes mellitus and its complications [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2018, 22(2): 153-160.
- [4] HASHIMOTO N, TANAKA T. Role of miRNAs in the pathogenesis and susceptibility of diabetes mellitus [J]. *J Hum Genet*, 2017, 62(2): 141-150.
- [5] JUNG U J, CHOI M S. Obesity and its metabolic complications; the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 6184-6223.
- [6] DAS A, MUKHOPADHYAY S. The evil axis of obesity, inflammation and type-2 diabetes [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2011, 11(1): 23-31.
- [7] DONATH M Y, SHOELSON S E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98-107.
- [8] O'CONNELL R M, RAO D S, CHAUDHURI AA, et al. Physiological and pathological roles for microRNAs in the immune system [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(2): 111-122.

- [9] GOLDFINE A B, FONSECA V, JABLONSKI K A, et al. The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(6): 346-357.
- [10] MCNELIS J C, OLEFSKY J M. Macrophages, immunity, and metabolic disease[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 36-48.
- [11] HU R, KAGELE D A, HUFFAKER T B, et al. miR-155 promotes T follicular helper cell accumulation during chronic, low-grade inflammation[J]. *Immunity*, 2014, 41(4): 605-619.
- [12] O'CONNELL R M, KAHN D, GIBSON W S, et al. MicroRNA-155 promotes autoimmune inflammation by enhancing inflammatory T cell development[J]. *Immunity*, 2010, 33(4): 607-619.
- [13] HUFFAKER T B, HU R, RUNTSCH M C, et al. Epistasis between microRNAs 155 and 146a during T cell-mediated antitumor immunity[J]. *Cell Rep*, 2012, 2(6): 1697-1709.
- [14] THOMPSON L J, LAI J F, VALLADAO A C, et al. Conditioning of naive CD4⁺ T cells for enhanced peripheral Foxp3 induction by nonspecific bystander inflammation[J]. *Nature Immunol*, 2016, 17(3): 297-303.
- [15] RODRIGUEZ A, VIGORITO E, CLARE S, et al. Requirement of bic/microRNA-155 for normal immune function[J]. *Science*, 2007, 316(5824): 608-611.
- [16] ZHANG C, XIAO C, WANG P, et al. The alteration of Th1/Th2/Th17/Treg paradigm in patients with type 2 diabetes mellitus; Relationship with diabetic nephropathy[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(4): 289-296.
- [17] TALCHAI C, XUAN S, LIN H V, et al. Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure[J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1223-1234.
- [18] OSMAI M, OSMAI Y, BANG-BERTHESEN C H, et al. MicroRNAs as regulators of beta-cell function and dysfunction[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(4): 334-349.
- [19] MARTINEZ-SANCHEZ A, RUTTER G A, LATREILLE M. MiRNAs in beta-cell development, identity, and disease[J]. *Front Genet*, 2016, 7: 226.
- [20] TUGAY K, GUAY C, MARQUES A C, et al. Role of microRNAs in the age-associated decline of pancreatic beta cell function in rat islets[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(1): 161-169.
- [21] MARCHAND V, BRANLANT C. Quantification and quality control of a small non-coding RNA preparation[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1296: 17-28.
- [22] CLERGET G, ABEL Y, REDERSTORFF M. Small non-coding RNAs: a quick look in the rearview mirror[J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1296: 3-9.
- [23] CHO Y M, FUJITA Y, KIEFFER T J. Glucagon-like peptide-1: glucose homeostasis and beyond[J]. *Annu Rev Physiol*, 2014, 76: 535-559.
- [24] ZHU M, WEI Y, GEISSLER C, et al. Hyperlipidemia-induced MicroRNA-155-5p improves beta-cell function by targeting Mafk[J]. 2017, 66(12): 3072-3084.
- [25] KAVIANI M, AZARPIRA N, KARIMI M H, et al. The role of microRNAs in islet beta-cell development[J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(12): 1248-1255.
- [26] ABENTE E J, SUBRAMANIAN M, RAMACHANDRAN V, et al. MicroRNAs in obesity-associated disorders[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 589: 108-119.
- [27] VELAZQUEZ K T, ENOS R T. miR155 deficiency aggravates high-fat diet-induced adipose tissue fibrosis in male mice[J]. 2017, 5(18): e13412.
- [28] CHEN Y, SIEGEL F, KIPSCHULL S, et al. miR-155 regulates differentiation of brown and beige adipocytes via a bistable circuit[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1769.
- [29] GAUDET A D, FONKEN L K, GUSHCHINA L V, et al. miR-155 deletion in female mice prevents diet-induced obesity[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22862.
- [30] 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.
- [31] JABLONSKI K A, GAUDET A D, AMICI S A, et al. Control of the Inflammatory Macrophage Transcriptional Signature by miR-155[J]. 2016, 11(7): e0159724.
- [32] ZHANG Y, MEI H, CHANG X, et al. Adipocyte-derived microvesicles from obese mice induce M1 macrophage phenotype through secreted miR-155[J]. *J Mol Cell Biol*, 2016, 8(6): 505-517.
- [33] YE J, KANG Y, SUN X, et al. MicroRNA-155 inhibition promoted wound healing in diabetic rats[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2017, 16(2): 74-84.
- [34] KHAMANEH A M, ALIPOUR M R, SHEIKHZADEH HESARI F, et al. A signature of microRNA-155 in the pathogenesis of diabetic complications[J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(2): 301-309.
- [35] EL-LITHY G M, EL-BAKLY W M, MATBOLI M, et al. Prophylactic L-arginine and ibuprofen delay the development of tactile allodynia and suppress spinal miR-155 in a rat model of diabetic neuropathy[J]. *Transl Res*, 2016, 177: 85-97.
- [36] ZHANG D, CUI Y, LI B, et al. miR-155 regulates high glucose-induced cardiac fibrosis via the TGF-beta signaling pathway[J]. 2016, 13(1): 215-224.
- [37] HUANG Y, LIU Y, LI L, et al. Involvement of inflammation-related miR-155 and miR-146a in diabetic nephropathy; implications for glomerular endothelial injury[J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 142.
- [38] LIN X, YOU Y, WANG J, et al. MicroRNA-155 deficiency promotes nephrin acetylation and attenuates renal damage in hyperglycemia-induced nephropathy[J]. *Inflammation*, 2015, 38(2): 546-554.
- [39] YANG T T, SONG S J, XUE H B, et al. Regulatory T cells in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus retinopathy by miR-155[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(11): 2010-2015.