

• 论 著 •

T2DM 合并 NAFLD 老年患者血清 miR-34a 的表达水平与肝脂肪含量及胰岛素抵抗的关系*

邓文娟,谷 君,张志英,董运成,贾文文
河北北方学院附属第一医院内分泌科,河北张家口 075000

摘要:**目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者血清 miR-34a 表达水平与肝脂肪含量(LFC)及胰岛素抵抗(IR)的关系。**方法** 选取该院 2018 年 7 月至 2020 年 7 月收治的 118 例 T2DM 患者,根据是否合并 NAFLD 分为 T2DM 组(66 例)和 NAFLD 组(52 例)。对比两组患者一般资料和血清 miR-34a 相对表达水平,采用 Spearman 相关分析 NAFLD 组患者血清 miR-34a 相对表达水平与 LFC 和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者合并 NAFLD 的影响因素。**结果** NAFLD 组患者体质量指数(BMI)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、HOMA-IR、LFC、miR-34a 水平明显高于 T2DM 组($P<0.05$);Spearman 相关分析显示,NAFLD 组患者血清 miR-34a 相对表达水平与 LFC、HOMA-IR 呈正相关($r=0.741, 0.591, P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,BMI($OR=1.544, 95\%CI:1.071\sim2.227$)、ALT($OR=1.083, 95\%CI:1.029\sim1.140$)、FINS($OR=1.446, 95\%CI:1.036\sim2.320$)、HOMA-IR($OR=1.348, 95\%CI:1.064\sim2.653$)、LFC($OR=1.401, 95\%CI:1.024\sim1.916$)、miR-34a ($OR=1.143, 95\%CI:0.805\sim2.535$)为 T2DM 患者合并 NAFLD 的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** T2DM 合并 NAFLD 患者血清 miR-34a 相对表达水平明显上升,与 LFC 和 HOMA-IR 呈正相关,miR-34a 为 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素。

关键词:2 型糖尿病; 非酒精性脂肪肝; miR-34a; 肝脂肪含量; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.04.019 **中图法分类号:**R587.2

文章编号:1673-4130(2022)04-0470-05 **文献标志码:**A

Relationship between serum miR-34a expression with liver fat content and insulin resistance in patients with T2DM complicating NAFLD*

DENG Wenjuan, GU Jun, ZHANG Zhiying, DONG Yuncheng, JIA Wenwen
Department of Endocrinology, Affiliated First Hospital, Hebei North University,
Zhangjiakou, Hebei 075000, China

Abstract:**Objective** To investigate the relationship between serum miR-34a expression level with the liver fat content (LFC) and insulin resistance (IR) in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicating non-alcoholic fatty liver (NAFLD). **Methods** A total of 118 T2DM patients admitted to this hospital from July 2018 to July 2020 were selected and divided into the T2DM group (66 cases) and NAFLD group (52 cases) according to whether complicating NAFLD. The general data and serum miR-34a relative expression level were compared between the two groups. The Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the serum miR-34a relative expression level in the NAFLD group with LFC and HOMA-IR, and the multivariate Logistic regression was adopted to analyze the influencing factors of T2DM complicating NAFLD. **Results** The body mass index (BMI), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), fasting insulin (FINS), glycated hemoglobin (HbA1c), HOMA-IR, LFC, miR-34a in the NAFLD group were significantly higher than those in

* 基金项目:河北省张家口市科学技术研究与发展计划(1421113D)。

作者简介:邓文娟,女,主治医师,主要从事内分泌与代谢病诊疗研究。

本文引用格式:邓文娟,谷君,张志英,等. T2DM 合并 NAFLD 老年患者血清 miR-34a 的表达水平与肝脂肪含量及胰岛素抵抗的关系[J].

the T2DM group ($P < 0.05$); the Spearman correlation analysis showed that serum miR-34a relative expression level in the NAFLD group was positively correlated with LFC and HOMA-IR ($r = 0.741, 0.591, P < 0.05$); the multivariate Logistic regression analysis showed that BMI ($OR = 1.544, 95\%CI: 1.071 - 2.227$), ALT ($OR = 1.083, 95\%CI: 1.029 - 1.140$), FINS ($OR = 1.446, 95\%CI: 1.036 - 2.320$), HOMA-IR ($OR = 1.348, 95\%CI: 1.064 - 2.653$), LFC ($OR = 1.401, 95\%CI: 1.024 - 1.916$), miR-34a ($OR = 1.143, 95\%CI: 0.805 - 2.535$) were the independent risk factors for T2DM complicating NAFLD ($P < 0.05$).

Conclusion The relative expression level of serum miR-34a in the patients with T2DM complicating NAFLD is significantly increased, which is positively correlated with LFC and HOMA-IR. miR-34a is an independent risk factor for T2DM complicating NAFLD.

Key words: type 2 diabetes mellitus; non-alcoholic fatty liver; miR-34a; liver fat content; insulin resistance

2 型糖尿病(T2DM)是因胰岛素抵抗(IR)或胰岛素分泌不足而引起的一类疾病,为糖尿病的常见类型。近年来 T2DM 患病率逐渐提升,导致相关医疗费用支出和死亡人数日益增加,严重影响全球人口预期寿命^[1]。非酒精性脂肪肝(NAFLD)是一种与 IR 和遗传易感性密切相关的代谢应激性肝损伤^[2],与 T2DM 存在明显关联,数据显示,40%~50%的 NAFLD 患者伴有糖代谢异常,50%~70%的 T2DM 患者可伴有血脂代谢异常或 NAFLD^[3]。有报道显示,合并 NAFLD 的 T2DM 患者脂代谢紊乱及 IR 更为严重,可增加重度脂肪肝、肝纤维化甚至肝癌的发生率,严重威胁患者生命安全^[4]。因此,积极探讨 T2DM 患者 NAFLD 发生的影响因素具有重要意义。微小核糖核酸(miRNA)是一类内源性非编码小 RNA,可调控细胞的多种生物学功能,研究表明,miRNA 在 T2DM 与 NAFLD 的发生、发展过程中扮演重要角色^[5]。miR-34a 是一种 miRNA,已有报道分别显示,其参与了 T2DM^[6]和 NAFLD^[7]发病,但关于其在 T2DM 合并 NAFLD 中的作用较少有研究报道。本研究主要探讨 T2DM 合并 NAFLD 患者血清 miR-34a 的表达水平与肝脂肪含量(LFC)及 IR 的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2018 年 7 月至 2020 年 7 月收治的 118 例 T2DM 患者,其中男 88 例,女 30 例;年龄 42~76 岁,平均(58.69±6.44)岁;体质量指数(BMI)18~30 kg/m²,中位 BMI 23 kg/m²。根据是否合并 NAFLD 分为 T2DM 组(66 例)和 NAFLD 组(52 例)。纳入标准:(1)T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[8]中的诊断标准;NAFLD 符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)》^[9]中的诊断标准,LFC>9.15%;(3)临床资料完整;(5)近期无感染。排除标准:(1)除 T2DM 外的其他类型糖尿病患者;(2)肝硬化、酒精性肝病、药物性肝损害、

病毒性肝炎、肝癌等其他肝脏疾病者;(3)有氨甲蝶呤、胺碘酮、雌激素、类固醇等药物使用史者;(4)既往使用过对钙、磷、维生素 D 代谢有影响药物者;(5)男、女性饮酒折合乙醇量≥30、≥20 g/d 者;(6)严重心、肺、肝、肾功能不全者。本研究经本院伦理委员会批准,患者及家属均知情研究。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集所有患者一般资料,包括性别、年龄、BMI[体重(kg)/身高(m²)]、腰臀比(WHR,腰围/臀围)、血压[收缩压(SPB)、舒张压(DPB)]。

1.2.2 相关生化指标检测 采集患者入院后次日清晨 5 mL 空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用迈瑞 BS-200 全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平,采用 HOMA 稳态模型计算胰岛素抵抗指数[HOMA-IR, FINS(mIU/L)×FPG(mmol/L)/22.5]。

1.2.3 血清 miR-34a 表达水平测定 采用 Trizol 试剂盒(广州华剑生物科技有限公司)提取血清总 RNA, TakaRa 反转录试剂盒(广州泛思生物科技有限公司)转录合成 cDNA,加入 miR-34a 引物序列(上游:5'-CCCACATTTCTTCTTATCAACAG-3';下游:5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3')。采用实时荧光定量 PCR 法进行检测,反应条件:95 ℃ 30 s、95 ℃ 10 s、63 ℃、72 ℃,循环 40 次。以 U6(上游:5'-CTCGCTTCGGCAGCACATATACT-3';下游:5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTC-3')作为内参进行校正,2^{-ΔΔCt}法计算血清 miR-34a 相对表达水平。

1.2.4 LFC 测量方法 所有患者入院后均使用 GE LOGIQ E 超声诊断仪进行肝脏超声脂肪定量检查,

利用 NIH 图像分析软件测量肝肾感兴趣区灰价值、标准化肝肾回声比值,根据 XIA 等^[10]改进的计算公式计算 LFC。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理和分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;偏态分布或方差不齐的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较行

秩和检验;相关性分析采用 Spearman 相关;采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者合并 NAFLD 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料对比 NAFLD 组 BMI、TG、LDL-C、AST、ALT、FINS、HbA1c、HOMA-IR、LFC 明显高于 T2DM 组 ($P < 0.05$);两组患者性别、年龄等资料对比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

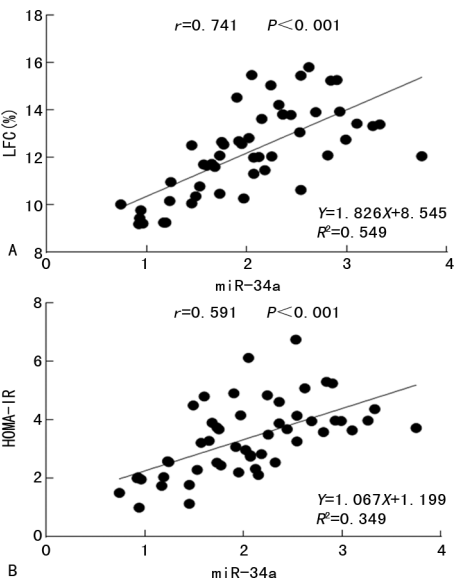
表 1 两组患者一般资料对比

项目	NAFLD 组($n=52$)	T2DM 组($n=66$)	$\chi^2/t/Z$	P
性别(男/女, n/n)	37/15	51/15	0.574	0.449
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	61.85 $\pm$ 7.29	60.56 $\pm$ 5.75	0.238	0.812
BMI[$M(P_{25}, P_{75})$,kg/m ²]	26(25,28)	23(21,24)	-3.794	<0.001
WHR[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.94(0.88,0.99)	0.95(0.86,0.99)	-0.119	0.905
SPB($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	132.25 $\pm$ 13.26	127.42 $\pm$ 15.10	1.817	0.072
DPB($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	81.56 $\pm$ 14.55	79.29 $\pm$ 13.77	0.867	0.068
TC[$M(P_{25}, P_{75})$,mmol/L]	4.82(4.22,5.13)	4.86(4.07,5.45)	-0.141	0.888
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.13 $\pm$ 0.85	1.47 $\pm$ 0.71	4.604	<0.001
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.36 $\pm$ 0.40	1.31 $\pm$ 0.40	0.661	0.510
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.84 $\pm$ 0.98	2.38 $\pm$ 0.84	2.787	0.006
AST($\bar{x} \pm s$,U/L)	25.43 $\pm$ 10.89	21.30 $\pm$ 10.06	2.052	0.042
ALT($\bar{x} \pm s$,U/L)	30.42 $\pm$ 12.59	20.44 $\pm$ 11.00	4.593	<0.001
FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	7.94 $\pm$ 3.93	7.38 $\pm$ 3.77	0.781	0.436
FINS($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	10.35 $\pm$ 3.91	8.20 $\pm$ 4.06	2.913	0.004
HbA1c($\bar{x} \pm s$,%)	10.03 $\pm$ 2.46	8.62 $\pm$ 2.07	3.397	0.001
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$)	3.37 $\pm$ 1.25	2.38 $\pm$ 1.00	4.808	<0.001
LFC[$M(P_{25}, P_{75})$,%]	12.10(10.68,13.76)	5.87(5.23,7.91)	-9.302	<0.001

2.2 两组患者血清 miR-34a 相对表达水平对比 NAFLD 组血清 miR-34a 相对表达水平[2.04(1.54, 2.54)]明显高于 T2DM 组[1.50(1.35, 1.71)],差异有统计学意义($Z = -4.711, P < 0.05$)。

2.3 NAFLD 组患者血清 miR-34a 相对表达水平与 LFC 和 HOMA-IR 的相关性 Spearman 相关分析显示,NAFLD 组患者血清 miR-34a 相对表达水平与 LFC、HOMA-IR 呈正相关($r = 0.741, 0.591, P < 0.05$)。见图 1。

2.4 T2DM 患者合并 NAFLD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以 BMI、TG、LDL-C、AST、ALT、FNS、HbA1c、HOMA-IR、LFC、miR-34a 为自变量,是否合并 NAFLD(是=1,否=0)为因变量,多因素 Logistic 回归分析结果显示,BMI、ALT、FINS、HOMA-IR、LFC、miR-34a 为 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。



注:A、B 分别为 miR-34a 相对表达水平与 LFC、HOMA-IR 相关性的散点图。

图 1 NAFLD 组患者血清 miR-34a 相对表达水平与 LFC 和 HOMA-IR 关系的散点图

表 2 T2DM 合并 NAFLD 影响因素的多因素 Logistic 回归分析					
变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
BMI	0.434	0.187	5.405	0.020	1.544(1.071~2.227)
TG	0.147	0.085	3.022	0.082	1.159(0.981~1.368)
LDL-C	0.553	0.343	2.603	0.107	1.738(0.888~3.404)
AST	0.047	0.032	2.108	0.147	1.048(0.984~1.117)
ALT	0.080	0.026	9.306	0.002	1.083(1.029~1.140)
FINS	0.695	0.528	10.317	0.001	1.446(1.036~2.320)
HbA1c	0.089	0.150	0.351	0.554	1.093(0.815~1.466)
HOMA-IR	0.208	0.422	8.202	0.004	1.348(1.064~2.653)
LFC	0.337	0.160	4.456	0.035	1.401(1.024~1.916)
miR-34a	0.317	0.528	9.270	0.002	1.143(0.805~2.535)

3 讨 论

国际糖尿病联盟报道显示,2019 年全球约有 4.63 亿糖尿病患者,预计到 2045 年将达 7.002 亿^[11]。我国为亚洲糖尿病患病人数最多的国家,截至 2019 年,我国糖尿病患病人数为 1.22 亿,给个人、家庭乃至国家带来了沉重负担。NAFLD 是一种慢性肝脏疾病,IR 为 T2DM 与 NAFLD 共同的危险因素,随着近年来 T2DM 患病率的增加,NAFLD 患病率也逐年上升。目前脂肪性肝病已成为我国仅次于病毒性肝炎的第二大肝病^[12],因此早期干预对控制 NAFLD 发生、发展具有重要意义。

NAFLD 主要特征为肝脏脂肪积聚和 IR,与肥胖、糖脂代谢紊乱等有关,当肝内脂肪沉积过多时,可出现肝被膜膨胀、肝韧带牵拉等变化。本研究结果显示,NAFLD 组 BMI、TG、LDL-C、AST、ALT、FINS、HbA1c、HOMA-IR、LFC 均明显高于 T2DM 组($P<0.05$),符合 NAFLD 的表现。miRNA 是近年来新发现的一种内源性非编码小 RNA,长度仅为 20 bq 左右,可通过互补配对 mRNA 碱基序列,结合靶 mRNA 的 3'-非翻译区,抑制靶 mRNA 转录后翻译。目前研究证实,miRNA 参与了细胞多种生物学过程,与糖尿病、肝脏疾病等有关^[5]。miR-34 基因家族包括 miR-34a/b/c,其中 miR-34a 基因定位于 1p36.23,受启动子区域 CpG 岛甲基化、p53 基因、染色体等因素调节,同时也能通过调控多种靶基因参与细胞增殖、凋亡、分化等过程^[13]。有报道显示,miR-34a 为游离脂肪酸介导的胰岛 β 细胞功能受损机制中重要的调控基因,miR-34a 高表达可损伤胰岛 β 细胞功能,影响胰岛素分泌,而胰岛素分泌异常为 T2DM 与 NAFLD 共同的危险因素,由此提示 miR-34a 可能参与了二者的发生^[14]。TG 沉积为 NAFLD 形成和发展必要条件,肝脏中脂肪分解主要在线粒体进行,因此肝脏内线粒体

数目减少会引起 TG 沉积和脂肪变性,促进 NAFLD 发生^[15]。研究显示,miR-34a 过度表达会降低肝脏线粒体含量,升高 TG 水平,损害线粒体功能^[16],进一步说明 miR-34a 参与 NAFLD 的发生。本研究结果显示,NAFLD 组血清 miR-34a 相对表达水平明显高于 T2DM 组,与 LFC、HOMA-IR 呈正相关($P<0.05$),符合上述报道结果。本研究 Logistic 回归分析结果提示,miR-34a 为 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素($P<0.05$),说明 miR-34a 参与了 NAFLD 发生,但尚不明确其作用机制。

成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)主要由脂肪组织和肝脏产生,可通过分泌入血调节机体内代谢过程,包括维生素代谢、糖脂代谢及胆汁酸和胆固醇合成,与 T2DM 和 NAFLD 发生密切相关^[17]。研究显示,miR-34a 可抑制肥胖小鼠 FGF-21 信号传递,引起代谢异常^[18],提示 miR-34a 可能通过抑制 FGF-21 参与胆汁酸和胆固醇合成、糖脂代谢等过程,促进 NAFLD 发生。T2DM 与 NAFLD 的共同病理特征除了 IR 外,还与肝毒性细胞因子上调、氧化应激反应、慢性炎症等有关。沉默信息调节因子 1(SIRT1)具有调节 IR 和抗氧化应激作用^[19]。黄焱等^[20]研究显示,miR-34a 可通过靶向 SIRT1,促进高糖代谢记忆发展,为糖尿病及其慢性并发症的高危因素。KARIMI-SALES 等^[21]研究显示,miR-34a 能结合 SIRT1 的 3'-非翻译区负向调控 SIRT1 表达,促进肝脏炎症发展和降低肝脏对胰岛素的敏感性。基于此,笔者推测,T2DM 患者 miR-34a 高表达可能通过负向调控 FGF-21、SIRT1 表达促进 NAFLD 发生,可能作为 T2DM 合并 NAFLD 的一个新干预靶点。

综上所述,T2DM 合并 NAFLD 患者血清 miR-34a 相对表达水平明显上调,与 LFC 和 HOMA-IR 密切相关,为合并 NAFLD 的独立危险因素,可能作为 T2DM 合并 NAFLD 的一个新干预靶点。但本研究为单中心研究,还需扩大样本量,进一步证实 miR-34a 与 T2DM 合并 NAFLD 的关系,并进一步探讨其作用机制。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室.国家基层糖尿病防治管理手册(2019)[J].中华内科杂志,2019,58(10):713-735.

[2] DIEHL A M,DAY C. Cause,pathogenesis,and treatment of nonalcoholic steatohepatitis[J]. N Engl J Med,2017,377(21):2063-2072.

[3] TARGHER G,LONARDO A,BYRNE C D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol,2018,14(2):

99-114.

- [4] XU W G, QIAN Y F, WU J. The effect of prediabetes on hepatocellular carcinoma risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Minerva Med*, 2017, 108(2): 185-190.
- [5] LÓPEZ-PASTOR A R, INFANTE-MENÉNDEZ J, ESCRIBANO Ó, et al. MiRNA dysregulation in the development of non-alcoholic fatty liver disease and the related disorders type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 527059.
- [6] BANERJEE J, ROY S, DHAS Y, et al. Senescence-associated miR-34a and miR-126 in middle-aged Indians with type 2 diabetes[J]. *Clin Exp Med*, 2020, 20(1): 149-158.
- [7] TORRES J L, NOVO-VELEIRO I, MANZANEDO L, et al. Role of microRNAs in alcohol-induced liver disorders and non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(36): 4104-4118.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [9] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3): 195-203.
- [10] XIA M F, YAN H M, HE W Y, et al. Standardized ultrasound hepatic/renal ratio and hepatic attenuation rate to quantify liver fat content: an improvement method[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(2): 444-452.
- [11] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- [12] 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会, 中华医学会肝病学会脂肪肝与酒精性肝病学组, 等. 中国脂肪性肝病诊疗规范化的专家建议 (2019 年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2019, 27(10): 748-753.
- [13] SLABÁKOVÁ E, CULIG Z, REMŠÍK J, et al. Alternative mechanisms of miR-34a regulation in cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3100.
- [14] LIN X, GUAN H, HUANG Z, et al. Downregulation of Bcl-2 expression by miR-34a mediates palmitate-induced Min6 cells apoptosis [J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 258695.
- [15] LEE J, PARK J S, ROH Y S. Molecular insights into the role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(11): 935-946.
- [16] WEN F, AN C, WU X, et al. MiR-34a regulates mitochondrial content and fat ectopic deposition induced by resistin through the AMPK/PPAR α pathway in HepG2 cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 94: 133-145.
- [17] WANG Y S, YE J, CAO Y H, et al. Increased serum/plasma fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1121): 134-139.
- [18] HAN H S, CHOI B H, KIM J S, et al. Hepatic Crtc2 controls whole body energy metabolism via a miR-34a-Fgf21 axis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1878.
- [19] 党树伟, 李国东, 刘明. 沉默信息调节因子 1 在肝细胞癌中的研究进展[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2018, 24(11): 781-785.
- [20] 黄焱, 郑卫东, 尤加慧, 等. 抑制 miR-34a 减少高糖代谢记忆所致视网膜色素上皮细胞 SIRT1 下调和凋亡[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2017, 26(5): 462-467.
- [21] KARIMI-SALES E, JEDDI S, EBRAHIMI-KALAN A, et al. Trans-chalcone prevents insulin resistance and hepatic inflammation and also promotes hepatic cholesterol efflux in high-fat diet-fed rats: modulation of miR-34a, miR-451, and miR-33a-related pathways [J]. *Food Funct*, 2018, 9(8): 4292-4298.

(收稿日期: 2021-04-02 修回日期: 2021-09-23)

(上接第 469 页)

- [13] CHEN Y N, CHEN H, XU Y, et al. Expression of pituitary homeobox 1 gene in human gastric carcinogenesis and its clinicopathological significance[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(2): 292-297.
- [14] GUNATHILAKE M N, LEE J, CHO Y A, et al. Interaction between physical activity, PITX1 rs647161 genetic polymorphism and colorectal cancer risk in a Korean population: a case-control study[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(7): 7590-7603.
- [15] 彭巍, 江榕, 李勇, 等. 人诱导多能间充质干细胞来源外泌体对肺泡巨噬细胞焦亡的抑制作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(1): 43-48.
- [16] QIAO L, WU X, ZHANG J, et al. α -NETA induces pyroptosis of epithelial ovarian cancer cells through the GS-DMD/caspase-4 pathway [J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12760-12767.
- [17] TENG J F, MEI Q B, ZHOU X G, et al. Polyphyllin VI induces caspase-1-mediated pyroptosis via the induction of ROS/NF- κ B/NLRP3/GSDMD signal axis in non-small cell lung cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 193.
- [18] WANG Y, GAO W, SHI X, et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin[J]. *Nature*, 2017, 547(7661): 99-103.

(收稿日期: 2021-04-17 修回日期: 2021-09-16)