

## 综述

# MicroRNAs对骨骼肌胰岛素抵抗的调控及其机制

郑莉芳, 陈佩杰, 肖卫华\*

上海体育学院运动科学学院, 上海 200438

**摘要:** 胰岛素抵抗是肥胖和2型糖尿病发生的共同病理生理机制。骨骼肌是胰岛素介导的葡萄糖摄取、代谢、利用的主要靶器官之一, 是胰岛素抵抗发生最早和最重要的部位。研究表明, 骨骼肌葡萄糖摄取障碍、胰岛素信号通路受损、线粒体生物合成受阻与骨骼肌胰岛素抵抗密切相关。当骨骼肌发生胰岛素抵抗时, 多种microRNAs (miRNAs)表达上调(miR-106b, miR-23a, miR-761, miR-135a, Let-7, miR-29a)或下调(miR-133a, miR-149, miR-1), 它们参与对骨骼肌葡萄糖摄取、胰岛素信号通路及线粒体生物合成的调控, 在骨骼肌胰岛素抵抗的发生与发展中发挥了重要作用。这些miRNAs可作为治疗骨骼肌胰岛素抵抗或糖尿病的潜在靶点。

**关键词:** microRNAs; 骨骼肌; 胰岛素抵抗; 线粒体生物合成

**中图分类号:** R3; Q4; Q5

## Roles and mechanism of microRNAs in the regulation of skeletal muscle insulin resistance

ZHENG Li-Fang, CHEN Pei-Jie, XIAO Wei-Hua\*

School of Kinesiology, Shanghai University of Sports, Shanghai 200438, China

**Abstract:** Insulin resistance is a common pathophysiological mechanism of obesity and type 2 diabetes mellitus. Skeletal muscle is one of the major target organs of insulin-mediated glucose uptake, metabolism and utilization, and it is the earliest and most important site of insulin resistance. Studies have shown that the impairments of glucose uptake, insulin signaling pathway and mitochondrial biosynthesis are closely related to skeletal muscle insulin resistance. When insulin resistance develops in skeletal muscle, multiple microRNAs (miRNAs) are up-regulated (miR-106b, miR-23a, miR-761, miR-135a, Let-7 and miR-29a) or down-regulated (miR-133a, miR-149 and miR-1). They participate in the regulation of skeletal muscle glucose uptake, insulin signaling pathway and mitochondrial biogenesis, and thus play important roles in the occurrence and development of skeletal muscle insulin resistance. Therefore, these miRNAs may serve as potential targets for the treatment of skeletal muscle insulin resistance or diabetes.

**Key words:** microRNAs; skeletal muscle; insulin resistance; mitochondrial biosynthesis

近年来, 西式饮食和久坐生活方式的盛行, 肥胖、2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 及其并发症的发病率正急剧上升。目前认为, 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是肥胖、代谢综合征、T2DM 及其并发症发生的共同病理生理机制<sup>[1]</sup>。IR是指正常浓度的胰岛素生理效应低于正常生物反应, 主要表现为胰岛素作用的靶组织对胰岛素作用

的敏感性及其反应性降低<sup>[2]</sup>。骨骼肌是胰岛素作用的靶器官之一, 75%的血糖由其摄取<sup>[3]</sup>, 因此骨骼肌在维持机体葡萄糖动态平衡中发挥重要作用, 是IR发生最早和最重要的部位。而当骨骼肌发生IR时, 游离脂肪酸和血糖水平升高, 可引起骨骼肌葡萄糖摄取和胰岛素信号通路受损, 还可引起骨骼肌线粒体生物合成及功能障碍。近年来, 随着分子生物学

的发展,大量文献报道,真核生物细胞中存在多种微小 RNA (microRNAs, miRNAs),它们可在基因转录后水平调节基因表达和翻译,参与各种生命过程,如细胞增殖和分化、肿瘤及肌肉疾病<sup>[4]</sup>。研究表明,miRNAs 在 IR、T2DM 及其并发症中起关键调节作用。为探索 miRNAs 表达与骨骼肌 IR 之间的关系,本文对国内、外大量文献进行了系统梳理,从骨骼肌葡萄糖摄取、胰岛素信号通路、线粒体生物合成等方面阐述 miRNAs 对骨骼肌 IR 的调控作用,这将有助于加深我们对 miRNAs 调控骨骼肌 IR 机制的认知,为抑制或治疗 IR 提供新的方向,为医学实践提供参考。

## 1 miRNAs 的产生及其生物学作用

在 1993 年, Lee 等在秀丽新小杆线虫中发现了 miRNA-lin4<sup>[5]</sup>,随着分子生物学的发展,其他学者相继在果蝇、线虫等多种真核生物细胞中发现了多种 miRNAs<sup>[6]</sup>。miRNAs 的长度为 19~22 个核苷酸,与细胞中其他类别的 RNA 相比较小。miRNAs 的生成最初发生在核内,在 RNA 聚合酶 II 的作用下形成具有发夹结构的初级转录物 pri-miRNA<sup>[7]</sup>,再通过 Drosha 的作用形成含有 60~70 个核苷酸的茎环结构 pre-miRNA,随后, exportin-5 将 pre-miRNA 从细胞核运输到细胞质<sup>[8]</sup>,再经过内切核酸酶 III Dicer 的切割作用, pre-miRNA 产生约 22 个核苷酸的双链 RNA 分子,其中一条单链形成成熟的 miRNAs,另一条单链降解<sup>[8]</sup>。

成熟的 miRNAs 与靶基因 mRNA 的 3' 非编码区 (untranslated region, UTR) 结合抑制蛋白质合成<sup>[9]</sup>,一个 miRNA 可调控多个基因的功能,多个 miRNA 也可调控单个靶基因。miRNAs 具有多重功能,可调控 70% 的人类编码基因的表达,在机体的生长发育、细胞增殖和分化、免疫系统调控、肿瘤发生等方面具有广泛的生物学效应<sup>[10]</sup>。近期研究显示,miRNAs 还参与调控脂肪细胞的分化,糖脂代谢<sup>[11]</sup>及胰岛素的产生和分泌<sup>[12]</sup>,提示 miRNAs 可能与肥胖、IR 等代谢性疾病的发生和发展相关。

## 2 miRNAs 的新功能——对骨骼肌 IR 的调控

胰岛素信号通路是骨骼肌摄取葡萄糖的主要途径,其功能障碍可引起骨骼肌葡萄糖摄取受损。此外,线粒体是机体产能的细胞器,骨骼肌线粒体含量降低是 T2DM 的重要致病因素<sup>[13]</sup>。近期研究表明,

多种 miRNAs 可调控骨骼肌葡萄糖摄取、胰岛素信号通路及线粒体生物合成,从而参与骨骼肌 IR 的调控。

### 2.1 miRNAs 对骨骼肌葡萄糖摄取的调控

#### 2.1.1 骨骼肌葡萄糖摄取能力下降是骨骼肌 IR 的表现形式

骨骼肌是胰岛素刺激葡萄糖摄取的主要部位,也是外周 IR 的多发部位<sup>[14]</sup>。骨骼肌中葡萄糖主要通过扩散进行转运,该扩散过程需要葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 的参与,无胰岛素刺激时,大量的 GLUT4 储存在 GLUT4 储存囊泡 (GLUT4 storage vesicles, GSVs) 的小管结构中<sup>[15]</sup>,有胰岛素刺激时,GSVs 异位至细胞表面,迅速释放 GLUT4,增加葡萄糖摄取<sup>[16]</sup>。当发生 IR 时,骨骼肌中 GLUT4 异位受损,其 mRNA 和蛋白表达水平降低<sup>[17]</sup>,血浆葡萄糖摄取减少 55%,骨骼肌葡萄糖摄取减少 92%<sup>[18]</sup>。相反,若使糖尿病小鼠骨骼肌特异性过表达 GLUT4,则可提高肌肉葡萄糖摄取,改善血糖水平<sup>[19]</sup>。这表明骨骼肌 IR 可引起 GLUT4 异位受损,导致骨骼肌葡萄糖摄取能力下降。

#### 2.1.2 miR-29 与骨骼肌葡萄糖摄取

*Slc2a4*/GLUT4 是调节葡萄糖摄取的关键途径,研究表明,多种 miRNAs 参与此途径的调控<sup>[20]</sup>。miR-29 家族包括: miR-29a、miR-29b 和 miR-29c,它们均可调节 GLUT4 的表达。研究表明,IR 或肥胖糖尿病啮齿类动物骨骼肌中 miR-29 家族的表达均显著上调,若用电穿孔使小鼠胫骨前肌过表达 miR-29a 和 miR-29c,则可导致骨骼肌葡萄糖摄取和糖原含量减少,并伴随着 GLUT4 含量的降低<sup>[21]</sup>。此外,在过表达 miR-29a-3p 的 C2C12 成肌细胞中也可观察到 *Slc2a4* mRNA 和 GLUT4 蛋白表达水平降低<sup>[21]</sup>。以上研究表明,miR-29 家族可能通过调节 *Slc2a4*/GLUT4 通路参与骨骼肌葡萄糖的调节,推测 IR 骨骼肌葡萄糖摄取受损可能部分是由 miR-29 家族的异常表达导致的。

#### 2.1.3 其他 miRNAs 与骨骼肌葡萄糖摄取

除 miR-29 家族外,其他 miRNAs 也参与骨骼肌葡萄糖摄取的调节。研究显示,miR-106b、miR-27a 和 miR-30d 过表达的 L6 细胞,葡萄糖消耗和葡萄糖摄取均降低,并伴随着 GLUT4、MAPK14 和 PI3K 蛋白表达的下调<sup>[14]</sup>。相反,若分别抑制 IR 的 L6 细胞中 miR-106b、miR-27a 和 miR-30d 的表达, GLUT4、MAPK14 和 PI3K 的蛋白表达水平增加,

且 L6 细胞葡萄糖摄取能力也增加<sup>[14]</sup>。提示: miR-106b、miR-27a 和 miR-30d 在骨骼肌细胞葡萄糖摄取及其代谢途径中具有重要作用, 它们可能参与了骨骼肌 IR 的发生和发展。

但并不是所有 miRNAs 的异常表达均会对骨骼肌葡萄糖摄取产生抑制作用, 研究表明, GK 大鼠骨骼肌中 miR-24 表达下调, 其靶向的 p38MAPK 表达上调<sup>[22]</sup>, GLUT4 的转运增加<sup>[23]</sup>, 这有助于肌肉适应更高水平的葡萄糖摄取。与 miR-24 相似, IR 骨骼肌中 miR-126 表达下调, 其靶标 p85 $\beta$ 、PI3K 活性增加, 促进 GLUT4 向骨骼肌细胞膜的易位, 增加骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取<sup>[24]</sup>。因此, miR-24 和 miR-126 可能并不参与骨骼肌 IR 的发病机制, 但其可能参与骨骼肌细胞对葡萄糖水平升高的适应。

## 2.2 miRNAs对胰岛素信号通路的调控

### 2.2.1 胰岛素信号通路受损是骨骼肌IR的本质特征

胰岛素与其受体结合, 激活内在激酶活性, 引起胰岛素受体底物 1/2 (insulin receptor substrate 1/2, IRS1/2) 和 PI3K 磷酸化, IRS2 是胰岛素信号转导的关键因子, 在胰岛素刺激下, 可与含有 SH2 结构域的 PI3K 相互作用, 促进信号传递。研究表明, IRS2 缺失小鼠表现出葡萄糖耐受不良和 IR, 并出现高血糖症状<sup>[25]</sup>。另外, 研究显示 T2DM 患者骨骼肌中胰岛素信号转导通路 (IRS1/PI3K) 激活减少<sup>[26]</sup>, 且其下游信号分子 Akt、PKC-zeta 及 TBCID4 激活受损, 从而损害胰岛素刺激的囊泡 (GSVs) 易位<sup>[27]</sup>, 引起骨骼肌 IR。以上研究表明, 骨骼肌胰岛素信号通路受损可引起 IR。

### 2.2.2 miR-135a与胰岛素信号通路

miR-135a 是肌生成的关键调节因子, 可靶向 IRS2 mRNA 的 3'UTR。研究显示, 糖尿病患者骨骼肌中 miR-135a 表达水平升高, 较高水平的 miR-135a 可引起 IRS2 mRNA 和蛋白表达水平降低, PI3K、p85 $\alpha$  和 Akt 磷酸化水平降低, 葡萄糖摄取减少<sup>[25, 28]</sup>; 若抑制 C2C12 成肌细胞 miR-135a 的表达, 则可增加 C2C12 成肌细胞中 IRS2 和 Akt 表达水平, 改善葡萄糖耐量, 减轻高血糖症状<sup>[25]</sup>。提示 miR-135a 在骨骼肌胰岛素信号转导过程中发挥了关键作用, 其异常表达可能是骨骼肌胰岛素转导信号受损的机制。

### 2.2.3 miR-1与胰岛素信号通路

miR-1 是骨骼肌富含的一种 miRNAs, 参与调控骨骼肌细胞的增殖、分化, 在骨骼肌生理及病理过程中起重要作用。正常情况下, miR-1 通过调控

胰岛素样生长因子 1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)、IRS1 的表达参与胰岛素信号转导途径<sup>[20]</sup>。Frias Fde 等<sup>[29]</sup> 研究显示, 高脂饮食诱导的肥胖小鼠比目鱼肌中 miR-1 表达显著降低, 并伴随着 IGF-1、IRS-1、Rheb 和 follistatin 表达的显著减少, 血糖水平升高, 这表明 miR-1 在调节胰岛素信号转导中起重要作用, 其表达异常可能是骨骼肌 IR 发展的早期标志。

### 2.2.4 Let-7与胰岛素信号通路

Let-7 是最早在秀丽隐杆线虫中发现的 miRNAs 之一, 可在多个组织中发挥作用, 在骨骼肌中可通过靶向 IGF-1R 和 IRS2 调控胰岛素信号通路<sup>[30]</sup>, 还可通过作用于 PI3K 和 mTOR 途径调节全身的胰岛素敏感性和葡萄糖代谢。研究显示, Let-7 过表达的转基因小鼠表现出葡萄糖不耐受和外周 IR<sup>[30]</sup>, 若将小鼠全身 Let-7 敲除, 则可逆转饮食诱导的肥胖小鼠葡萄糖耐受性的受损<sup>[31]</sup>。另外, Let-7 受 lin28a 和 lin28b 的调控, 用转基因的方式使小鼠骨骼肌过表达 lin28, 可改善葡萄糖代谢<sup>[30]</sup>, 这可能与 Let-7 表达的降低和 IRS2-PI3K-mTOR 信号通路的增强有关。以上研究结果提示 Let-7 在胰岛素信号通路中具有重要作用, 其表达异常可能参与骨骼肌 IR 的发生。

### 2.2.5 miR-29与胰岛素信号通路

研究表明, miR-29 可靶向 IRS1 mRNA 的 3'UTR, 调节磷酸肌醇 -3- 激酶调节亚基 1 和 3 (phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1/3, PIK3R1/3) 及 Akt2 等胰岛素信号通路<sup>[9]</sup>。miR-29 过表达可导致 IRS1、PIK3R3 及 Akt2 mRNA 表达水平降低, 并伴随着 IRS1、Akt 和 GSK3 $\alpha/\beta$  蛋白磷酸化水平的降低<sup>[21]</sup>, 表明 miR-29 在调节胰岛素信号转导通路中起重要作用。另外, IR 骨骼肌或肥胖糖尿病啮齿类动物骨骼肌中 miR-29 的表达显著上调<sup>[21]</sup>, 提示 IR 骨骼肌胰岛素信号转导通路受损可能部分是由 miR-29 的异常表达引起的。

## 2.3 miRNAs对骨骼肌线粒体生物合成的调控

### 2.3.1 线粒体生物合成受阻可致骨骼肌IR

线粒体是真核生物必不可少的细胞器, 主要功能是以 ATP 的形式提供细胞化学能<sup>[22]</sup>, 任何线粒体功能障碍都可能导致严重代谢问题。骨骼肌线粒体氧化磷酸化、脂肪酸  $\beta$  氧化能力下降、氧化应激增强、融合裂变失衡均与骨骼肌 IR 相关<sup>[32]</sup>。另外, 骨骼肌线粒体含量的降低是 T2DM 的致病因素<sup>[13]</sup>,



而其含量与线粒体生物合成密切相关<sup>[33]</sup>。研究显示, IR、肥胖和 T2DM 动物骨骼肌线粒体数量下降, 体积减少, 呼吸能力减弱<sup>[34, 35]</sup>, 线粒体生物合成相关蛋白(如 Tfam、COXIV、Cyt C)表达减少<sup>[36]</sup>, 这提示: 线粒体生物合成障碍与代谢紊乱及骨骼肌 IR 密切相关。

### 2.3.2 miR-133a与线粒体生物合成

miR-133a 是肌肉富含的一种 miRNA, 具有多种生物功能, 可通过靶向血清应答因子增强成肌细胞增殖<sup>[37]</sup>, 还可通过抑制 PRDM16 防止肌肉细胞中棕色脂肪沉积<sup>[38]</sup>。另外, miR-133a 与线粒体生物合成密切相关, miR-133a 缺失小鼠骨骼肌线粒体生物合成标记物 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1 和 TFAM 转录水平降低, 若让小鼠进行 6 周的耐力运动, 则可引起 miR-133a 表达水平增加, 骨骼肌线粒体生物合成标记物表达显著升高<sup>[39]</sup>, 这表明 miR-133a 在骨骼肌线粒体生物合成中起重要作用。与上述动物研究结果相似, IR 或 T2DM 患者的骨骼肌中 miR-133a 表达下调, 同时伴随着骨骼肌线粒体生物合成标记物转录水平的降低<sup>[40]</sup>。这些研究结果提示 miR-133a 可能通过抑制 PGC-1 $\alpha$ 、NRF-1 和 TFAM 等因子的转录, 导致骨骼肌线粒体生物合成受阻及 IR 的发生。

### 2.3.3 miR-149与线粒体生物合成

线粒体生物合成受多种因子的调控, 研究表明, III 类组蛋白去乙酰化酶 sirtuin-1 (SIRT-1) 可直接与 PGC-1 $\alpha$  相互作用<sup>[41]</sup>, 调控线粒体生物合成<sup>[42]</sup>。但 SIRT-1 对 PGC-1 $\alpha$  的激活完全依赖于游离核 NAD<sup>+</sup> 的水平, 而游离核 NAD<sup>+</sup> 的水平受聚 ADP-核糖聚合酶 2 (poly ADP-ribose polymerase-2, PARP-2) 的调节, 体外研究表明, PARP-2 缺失的肌细胞 NAD<sup>+</sup> 水平增加, SIRT-1 的活性、线粒体生物合成增强<sup>[38]</sup>。正常骨骼肌内 miR-149 可抑制 PARP-2 的表达, 增加游离核 NAD<sup>+</sup> 水平和 SIRT-1 活性, 导致 PGC-1 $\alpha$  的激活, 线粒体生物发生增加<sup>[43, 44]</sup>。而高脂饮食诱导的 IR 小鼠骨骼肌内 miR-149 表达水平降低, SIRT-1/PGC-1 $\alpha$  途径的活化减少, 线粒体生物合成标记物 COX1、Cyt C、雌激素相关受体  $\alpha$  (estrogen-related receptor  $\alpha$ , ERR- $\alpha$ )、线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, mtTFA)、核呼吸因子 1/2 (nuclear respiratory factor 1/2, NRF1/2) 和 UCP1 等表达均下降<sup>[45]</sup>, 表明 miR-149 在骨骼肌线粒体生物合成中发挥了重要功能, 高脂饮食引起的骨骼肌线粒体生物合成障碍可能部分是由 miR-149 表达异

常导致的, miR-149 可作为治疗高脂饮食诱导的骨骼肌 IR 的靶点。

### 2.3.4 miR-106b与线粒体生物合成

miR-106b 是与肿瘤相关的 miRNA<sup>[46]</sup>, 研究表明, miR-106b 在肝癌、乳腺癌和慢性粒细胞性白血病中异常表达<sup>[47, 48]</sup>。最近研究显示, miR-106b 与骨骼肌 IR 和 T2DM 密切相关, 其在 T2DM 患者和 12 周高脂饮食诱导 IR 小鼠骨骼肌中表达水平升高<sup>[40, 49]</sup>。另外, miR-106b 还参与线粒体生物合成的调控, 用棕榈酸诱导 C2C12 成肌细胞 IR, 结果显示 C2C12 成肌细胞中 miR-106b 表达增加, ATP 产量和线粒体 DNA (mtDNA) 水平降低, 若抑制 miR-106b 的活性, 则细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平降低, ERR- $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ /Mfn2 轴的表达水平上调, 线粒体生物合成增加<sup>[50]</sup>; 在 TNF- $\alpha$  诱导的 C2C12 成肌细胞 IR 模型中发现了类似的现象<sup>[51]</sup>。这些研究表明 miR-106b 可负向调节骨骼肌线粒体生物合成, 抑制 miR-106b 的表达可改善线粒体生物合成和 IR, 因此, miR-106b 可能成为治疗 IR 骨骼肌线粒体功能障碍的潜在靶点。

### 2.3.5 其他miRNAs与线粒体生物合成

在人与小鼠肌肉中, miR-23a 可靶向 PGC-1 $\alpha$  mRNA 的 3'UTR, 调节 PGC-1 $\alpha$  的蛋白表达水平<sup>[52]</sup>, 提示 miR-23a 可能参与线粒体生物合成的调控。研究表明, IR 小鼠骨骼肌 miR-23a 表达水平升高, PGC-1 $\alpha$  的蛋白表达水平降低, 若使小鼠骨骼肌特异性过表达 miR-23a, 可引起小鼠肌肉中 PGC-1 $\alpha$ 、细胞色素 b 及 COX IV 蛋白表达水平降低<sup>[52]</sup>, 表明 miR-23a 可负向调节线粒体生物合成, IR 或 T2DM 个体骨骼肌线粒体生物合成受阻可能与 miR-23a 水平的升高有关。另外, miR-761 也可靶向 PGC-1 $\alpha$  mRNA 的 3'UTR, 若通过转染使 C2C12 成肌细胞过表达 miR-761, 则可抑制 p38MAPK/ATF2 信号通路, 导致 PGC-1 $\alpha$  蛋白水平降低<sup>[53]</sup>, 这表明 miR-761 也可负向调控肌细胞中线粒体生物合成。

综上所述, 糖尿病或 IR 个体骨骼肌中 miR-133a、miR-149、miR-106b、miR-23a 及 miR-761 的表达均出现显著变化, 这些 miRNAs 均可调控骨骼肌线粒体生物合成, 提示它们可能在骨骼肌 IR 发生和发展中发挥了重要作用。

## 3 总结与展望

IR 是肥胖和 T2DM 发生的共同病理生理机制。

骨骼肌是胰岛素介导的葡萄糖摄取、代谢、利用的主要靶器官之一，是IR发生最早和最重要的部位。

研究表明，骨骼肌葡萄糖摄取障碍、胰岛素信号通路受损、线粒体生物合成受阻与骨骼肌IR密切相关。

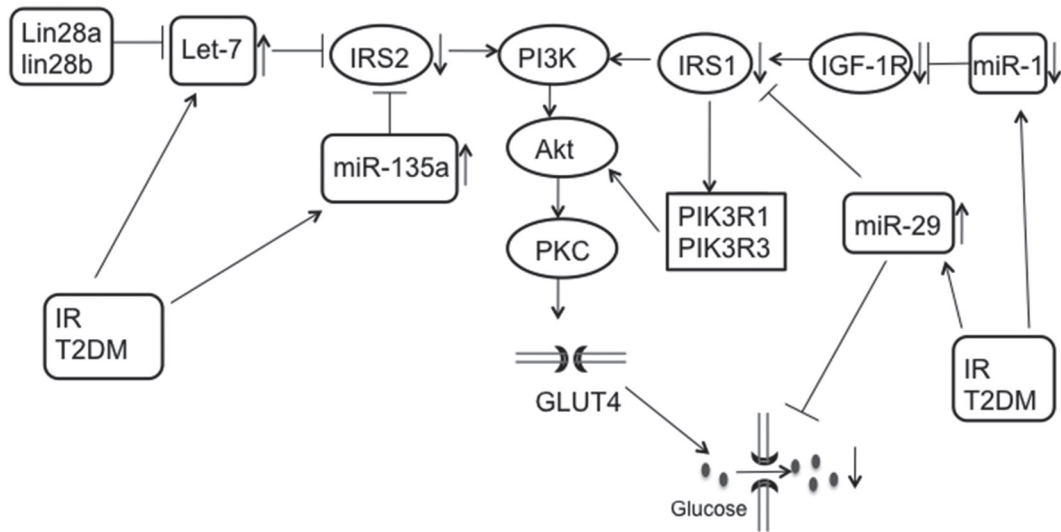


图 1. miRNAs对胰岛素信号通路和葡萄糖摄取的调节

Fig. 1. The regulation of glucose uptake pathway and insulin signaling pathway by miRNAs. Insulin resistance (IR)/type 2 diabetes mellitus (T2DM) can up-regulate the expression of Let-7 and miR-135a, thereby inhibiting the expression of its target gene IRS2; IR/T2DM can also up-regulate the expression of miR-29 and inhibit the expression of its target gene IRS1. miR-29a can also directly inhibit glucose uptake. IR/T2DM can down-regulate miR-1 expression, thereby inhibiting the expression of its target gene IGF-1R. ↑: up-regulation; ↓: down-regulation; IRS2: insulin receptor substrate 2; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; Akt: protein kinase B; PKC: protein kinase C; IRS1: insulin receptor substrate 1; PIK3R1 and PIK3R3: phosphoinositide-3-kinase regulatory subunits 1 and 3; IGF-1R: insulin-like growth factor-1 receptor; GLUT4: glucose transporter 4.

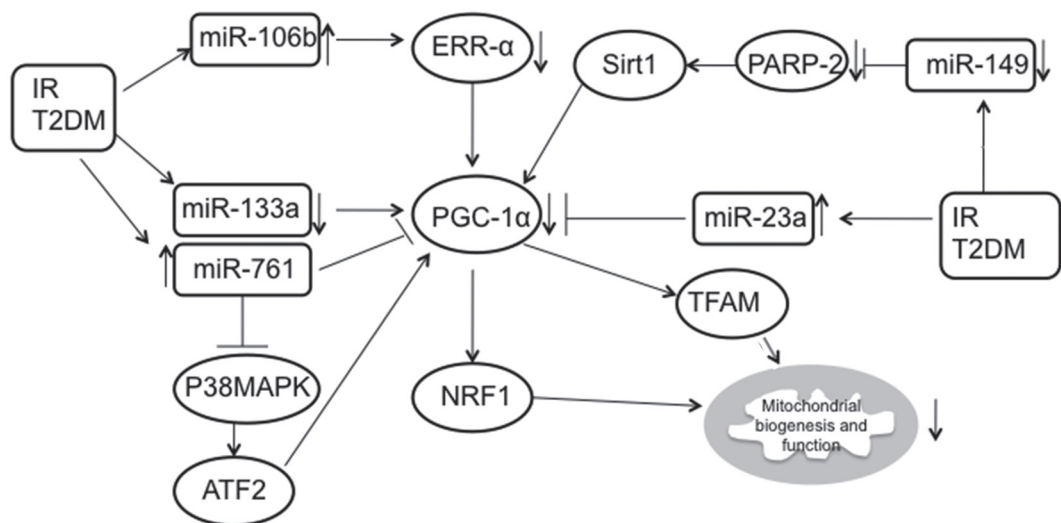


图 2. miRNAs对线粒体生物合成的调节

Fig. 2. Regulation of mitochondrial biogenesis by miRNAs. Insulin resistance (IR)/type 2 diabetes mellitus (T2DM) can up-regulate the expression of miR-761 and miR-23a, and down-regulate the expression of miR-133a, which leads to down-regulation of its target gene PGC-1 $\alpha$ ; IR or T2DM also resulted in up-regulation of miR-106b expression and down-regulation of miR-149 expression, thereby inhibiting the expression of its target genes ERR- $\alpha$  and PARP-2. ↑: up-regulation; ↓: down-regulation; ERR- $\alpha$ : estrogen receptor-related receptor  $\alpha$ ; PGC-1 $\alpha$ : peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 $\alpha$ ; P38MAPK: mitogen-activated protein kinase; PARP-2: poly ADP-ribose polymerase-2; NRF1: nuclear respiratory factor 1; TFAM: mitochondrial transcription factor A.

当骨骼肌发生 IR 时, 多种 miRNAs 表达上调 (miR-106b, miR-23a, miR-761, miR-135a, Let-7, miR-29a) 或下调 (miR-133a, miR-149, miR-1), 它们参与对骨骼肌葡萄糖摄取、胰岛素信号通路及线粒体生物合成的调控 (图 1 和图 2), 在骨骼肌 IR 的发生与发展中发挥了重要作用, 这些 miRNAs 可作为治疗骨骼肌 IR 或糖尿病的潜在靶点。

虽然多种 miRNAs 可能参与了骨骼肌 IR 的发生和发展, 但其具体机制尚不明确, 仍需进一步研究。此外, 运动干预、热量限制和补充抗氧化剂等是预防和治疗 IR 的重要手段, 未来的研究可以 miRNAs 为靶点, 深入研究上述干预手段对骨骼肌 IR 的改善效应及其机制, 并积极探索新的干预方法, 这将为预防或治疗 IR 和糖尿病提供新的方向和思路。

\* \* \*

**致谢:** 本综述受国家自然科学基金项目 (No. 31271273, 31300975), 上海市自然科学基金项目 (No. 18ZR1437100) 和上海市人类运动能力开发与保障重点实验室 (上海体育学院) 研究项目 (No. 11DZ2261100) 资助。

### 参考文献

- Gallagher EJ, Leroith D, Karnieli E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Mt Sinai J Med* 2010; 77(5): 511–523.
- Sinaiko AR, Caprio S. Insulin resistance. *J Pediatr* 2012; 161(1): 11–15.
- Saliani N, Montazersaheb S, Montasser Kouhsari S. Micro-managing glucose tolerance and diabetes. *Adv Pharm Bull* 2017; 7(4): 547–556.
- Regazzi R. MicroRNAs as therapeutic targets for the treatment of diabetes mellitus and its complications. *Expert Opin Ther Targets* 2018; 22(2): 153–160.
- Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell* 1993; 75: 843–854.
- Qiu Y (邱悦), Qiu XS. Development of the studies on miRNA. *Chin Mod Med (中国当代医药)* 2010; 17(19): 14–16 (in Chinese with English abstract).
- Ebert MS, Sharp PA. Roles for microRNAs in conferring robustness to biological processes. *Cell* 2012; 149(3): 515–524.
- Borrallho PM, Rodrigues CM, Steer CJ. microRNAs in mitochondria: an unexplored niche. *Adv Exp Med Biol* 2015; 887: 31–51.
- Feng J, Xing W, Xie L. Regulatory roles of microRNAs in diabetes. *Int J Mol Sci* 2016; 17(10). pii: E1729.
- Diniz GP, Wang DZ. Regulation of skeletal muscle by microRNAs. *Compr Physiol* 2016; 6(3): 1279–1294.
- Iliopoulos D, Drosatos K, Hiyama Y, Goldberg IJ, Zannis VI. MicroRNA-370 controls the expression of microRNA-122 and Cpt1alpha and affects lipid metabolism. *J Lipid Res* 2010; 51(6): 1513–1523.
- El Ouaamari A, Baroukh N, Martens GA, Lebrun P, Pipeleers D, van Obberghen E. miR-375 targets 3'-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 and regulates glucose-induced biological responses in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2008; 57(10): 2708–2717.
- Boushel R, Gnaiger E, Schjerling P, Skovbro M, Kraunsoe R, Dela F. Patients with type 2 diabetes have normal mitochondrial function in skeletal muscle. *Diabetologia* 2007; 50(4): 790–796.
- Zhou T, Meng X, Che H, Shen N, Xiao D, Song X, Liang M, Fu X, Ju J, Li Y, Xu C, Zhang Y, Wang L. Regulation of insulin resistance by multiple mirnas via targeting the GLUT4 signalling pathway. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38(5): 2063–2078.
- Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13(6): 383–396.
- Foley K, Boguslavsky S, Klip A. Endocytosis, recycling, and regulated exocytosis of glucose transporter 4. *Biochemistry* 2011; 50(15): 3048–3061.
- Correa-Giannella ML, Machado UF. SLC2A4 gene: a promising target for pharmacogenomics of insulin resistance. *Pharmacogenomics* 2013; 14(8): 847–850.
- Kim JK, Zisman A, Fillmore JJ, Peroni OD, Kotani K, Perret P, Zong H, Dong J, Kahn CR, Kahn BB, Shulman GI. Glucose toxicity and the development of diabetes in mice with muscle-specific inactivation of GLUT4. *J Clin Invest* 2001; 108(1): 153–160.
- Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, Golichowski AM, Baron A. Gene expression of GLUT4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM, and NIDDM. *Diabetes* 1992; 41(4): 465–475.
- Lima TI, Araujo HN, Menezes ES, Sponton CH, Araújo MB, Bomfim LH, Queiroz AL, Passos MA, E Sousa TA, Hirabara SM, Martins AR, Sampaio HC, Rodrigues A, Curi R, Carneiro EM, Boschero AC, Silveira LR. Role of microRNAs on the regulation of mitochondrial biogenesis and insulin signaling in skeletal muscle. *J Cell Physiol* 2017; 232(5): 958–966.
- Massart J, Sjogren RJO, Lundell LS, Mudry JM, Franck N, O'Gorman DJ, Egan B, Zierath JR, Krook A. Altered miR-29

- expression in type 2 diabetes influences glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Diabetes* 2017; 66(7): 1807–1818.
- 22 Kelly DP, Scarpulla RC. Transcriptional regulatory circuits controlling mitochondrial biogenesis and function. *Genes Dev* 2004; 18(4): 357–368.
- 23 Ferland-Mccollough D, Ozanne SE, Siddle K, Willis AE, Bushell M. The involvement of microRNAs in type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans* 2010; 38(6): 1565–1570.
- 24 Guo C, Sah JF, Beard L, Willson JK, Markowitz SD, Guda K. The noncoding RNA, miR-126, suppresses the growth of neoplastic cells by targeting phosphatidylinositol 3-kinase signaling and is frequently lost in colon cancers. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47(11): 939–946.
- 25 Previs SF, Withers DJ, Ren JM, White M F, Shulman GI. Contrasting effects of IRS-1 versus IRS-2 gene disruption on carbohydrate and lipid metabolism *in vivo*. *J Biol Chem* 2000; 275(50): 38990–38994.
- 26 Karlsson HK, Zierath JR, Kane S, Krook A, Lienhard GE, Wallberg-Henriksson H. Insulin-stimulated phosphorylation of the Akt substrate AS160 is impaired in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2005; 54(6): 1692–1697.
- 27 Vind BF, Pehmøller C, Treebak JT, Birk JB, Hey-Mogensen M, Beck-Nielsen H, Zierath JR, Wojtaszewski JF, Højlund K. Impaired insulin-induced site-specific phosphorylation of TBC1 domain family, member 4 (TBC1D4) in skeletal muscle of type 2 diabetes patients is restored by endurance exercise-training. *Diabetologia* 2011; 54(1): 157–167.
- 28 Calderari S, Diawara MR, Garaud A, Gauguier D. Biological roles of microRNAs in the control of insulin secretion and action. *Physiol Genomics* 2017; 49(1): 1–10.
- 29 Frias Fde T, de Mendonça M, Martins AR, Gindro AF, Cogliati B, Curi R, Rodrigues AC. MyomiRs as markers of insulin resistance and decreased myogenesis in skeletal muscle of diet-induced obese mice. *Front Endocrinol* 2016; 7: 76.
- 30 Zhu H, Shyh-Chang N, Segrè AV, Shinoda G, Shah SP, Einhorn WS, Takeuchi A, Engreitz JM, Hagan JP, Kharas MG, Urbach A, Thornton JE, Triboulet R, Gregory RI; DIAGRAM Consortium; MAGIC Investigators, Altshuler D, Daley GQ. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell* 2011; 147(1): 81–94.
- 31 Deiluiis JA. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. *Int J Obes* 2016; 40(1): 88–101.
- 32 Zheng LF (郑莉芳), Zhou YZ, Chen PJ, Xiao WH. Skeletal muscle mitochondria as a target to treat insulin resistance. *Chin J Diabetes (中国糖尿病杂志)* 2018; 26(1): 74–79 (in Chinese with English abstract).
- 33 Picard M, Gentil BJ, McManus MJ, White K, St Louis K, Gartside SE, Wallace DC, Turnbull DM. Acute exercise remodels mitochondrial membrane interactions in mouse skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2013; 115(10): 1562–1571.
- 34 Fex M, Nitert MD, Wierup N, Sundler F, Ling C, Mulder H. Enhanced mitochondrial metabolism may account for the adaptation to insulin resistance in islets from C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Diabetologia* 2007; 50(1): 74–83.
- 35 Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 2006; 55 Suppl 2: S9–S15.
- 36 Phielix E, Schrauwen-Hinderling VB, Mensink M, Lenaers E, Meex R, Hoeks J, Kooi ME, Moonen-Kornips E, Sels JP, Hesselink MK, Schrauwen P. Lower intrinsic ADP-stimulated mitochondrial respiration underlies *in vivo* mitochondrial dysfunction in muscle of male type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57(11): 2943–2949.
- 37 Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, Akerström T, Nielsen AR, Pedersen BK, Laye MJ. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. *J Physiol* 2010; 588(Pt 20): 4029–4037.
- 38 Yin H, Pasut A, Soleimani VD, Bentzinger CF, Antoun G, Thorn S, Seale P, Fernando P, van Ijcken W, Grosveld F, Dekemp RA, Boushel R, Harper ME, Rudnicki MA. MicroRNA-133 controls brown adipose determination in skeletal muscle satellite cells by targeting Prdm16. *Cell Metab* 2013; 17(2): 210–224.
- 39 Nie Y, Sato Y, Wang C, Yue F, Kuang S, Gavin TP. Impaired exercise tolerance, mitochondrial biogenesis, and muscle fiber maintenance in miR-133a-deficient mice. *FASEB J* 2016; 30(11): 3745–3758.
- 40 Gallagher IJ, Scheele C, Keller P, Nielsen AR, Remenyi J, Fischer CP, Roder K, Babraj J, Wahlestedt C, Hutvagner G, Pedersen BK, Timmons JA. Integration of microRNA changes *in vivo* identifies novel molecular features of muscle insulin resistance in type 2 diabetes. *Genome Med* 2010; 2(2): 9.
- 41 Gerhart-Hines Z, Rodgers JT, Bare O, Lerin C, Kim SH, Mostoslavsky R, Alt FW, Wu Z, Puigserver P. Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1 $\alpha$ . *EMBO J* 2007; 26(7): 1913–1923.
- 42 Ryal JG. The role of sirtuins in the regulation of metabolic homeostasis in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab* 2012; 15(6): 561–566.
- 43 Smith JS, Brachmann CB, Celic I, Kenna MA, Muhammad S, Starai VJ, Avalos JL, Escalante-Semerena JC, Grubmeyer C, Wolberger C, Boeke JD. A phylogenetically conserved NAD<sup>+</sup>-dependent protein deacetylase activity in the Sir2 protein family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(12):



- 6658–6663.
- 44 Bai P, Cantó C, Oudart H, Brunyánszki A, Cen Y, Thomas C, Yamamoto H, Huber A, Kiss B, Houtkooper RH, Schoonjans K, Schreiber V, Sauve AA, Menissier-de Murcia J, Auwerx J. PARP-1 inhibition increases mitochondrial metabolism through SIRT1 activation. *Cell Metab* 2011; 13(4): 461–468.
- 45 Mohamed JS, Hajira A, Pardo PS, Boriek AM. MicroRNA-149 inhibits PARP-2 and promotes mitochondrial biogenesis via SIRT-1/PGC-1alpha network in skeletal muscle. *Diabetes* 2014; 63(5): 1546–1559.
- 46 Li N, Liu Y, Miao Y, Zhao L, Zhou H, Jia L. MicroRNA-106b targets FUT6 to promote cell migration, invasion, and proliferation in human breast cancer. *IUBMB Life* 2016; 68(9): 764–775.
- 47 Yen CS, Su ZR, Lee YP, Liu IT, Yen CJ. miR-106b promotes cancer progression in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22(22): 5183–5192.
- 48 Horie T, Ono K, Nishi H, Iwanaga Y, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Takanabe R, Hasegawa K, Kita T, Kimura T. MicroRNA-133 regulates the expression of GLUT4 by targeting KLF15 and is involved in metabolic control in cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 389(2): 315–320.
- 49 Chen GQ, Lian WJ, Wang GM, Wang S, Yang YQ, Zhao ZW. Altered microRNA expression in skeletal muscle results from high-fat diet-induced insulin resistance in mice. *Mol Med Rep* 2012; 5(5): 1362–1368.
- 50 Zhang Y, Zhao YP, Gao YF, Fan ZM, Liu MY, Cai XY, Xia ZK, Gao CL. Silencing miR-106b improves palmitic acid-induced mitochondrial dysfunction and insulin resistance in skeletal myocytes. *Mol Med Rep* 2015; 11(5): 3834–3841.
- 51 Zhang Y, Yang L, Gao YF, Fan ZM, Cai XY, Liu MY, Guo XR, Gao CL, Xia ZK. MicroRNA-106b induces mitochondrial dysfunction and insulin resistance in C2C12 myotubes by targeting mitofusin-2. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 381(1–2): 230–240.
- 52 Russell AP, Wada S, Vergani L, Hock MB, Lamon S, Leger B, Ushida T, Cartoni R, Wadley GD, Hespel P, Kralli A, Soraru G, Angelini C, Akimoto T. Disruption of skeletal muscle mitochondrial network enes and miRNAs in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis* 2013; 49: 107–117.
- 53 Xu Y, Zhao C, Sun X, Liu Z, Zhang J. MicroRNA-761 regulates mitochondrial biogenesis in mouse skeletal muscle in response to exercise. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467(1): 103–108.