

微小 RNA 与胰岛素 PI3K/AKT 信号转导通路

王月秋 王丽宏 车慧 梁梅花 傅雪莲

【摘要】 胰岛素信号转导是指胰岛素与靶器官细胞膜上特异性受体结合,从而激活受体、受体底物及下游信号分子,完成葡萄糖及其他营养物质合成代谢的过程。研究表明,胰岛素磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)信号转导通路参与了胰岛素抵抗的发生。微小 RNA(miR)是基因表达的关键,能参与胰岛素信号转导的调控,已成为胰岛素抵抗的研究热点,其异常表达可以引起胰岛素信号转导通路中胰岛素受体、胰岛素受体底物、PI3K、AKT 及葡萄糖转运蛋白 4 等相关级联蛋白功能损伤,从而导致胰岛素抵抗和引发 2 型糖尿病。因此明确 miR 与胰岛素 PI3K/AKT 信号转导通路的相关性对胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生、发展及治疗具有重要意义。该文对参与调控胰岛素 PI3K/AKT 信号转导通路中相关蛋白表达的 miR 做一综述。

【关键词】 微小 RNA; 胰岛素磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路; 胰岛素抵抗

Correlation between microRNAs and insulin phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signal transduction pathway Wang Yueqiu, Wang Lihong, Che Hui, Liang Meihua, Fu Xuelian. Section 2 of Department of Endocrine and Metabolic Disease, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Corresponding author, Wang Lihong, E-mail: nd6688@163.com

【Abstract】 Insulin signal transduction is the bind between insulin and specific receptors on the cell membrane of target organs, thereby activating the insulin receptor, insulin receptor substrate and downstream signaling molecules to complete the metabolism process of glucose and other nutrients. Previous studies have demonstrated that the insulin phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)/protein kinase B(AKT) signal transduction pathway is involved in the occurrence of insulin resistance. MicroRNA(miR) is a vital factor of gene expression and participates in the regulation of insulin signal transduction. It has become a hot topic of insulin resistance-related studies. The abnormal expression of miR can damage the function of a cascade of proteins in the insulin signal transduction pathway including insulin receptor, insulin receptor substrate, PI3K, AKT and glucose transporter 4, thereby leading to insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Consequently, elucidating the correlation between miR and insulin PI3K/AKT signal transduction pathway plays a pivotal role in the incidence, development and treatment of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. This paper reviews the miRs which are involved in the regulation of the expression of related proteins in the PI3K/AKT signal transduction pathway.

【Key words】 MicroRNA; Insulin phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signal transduction pathway; Insulin resistance

微小 RNA(miR) 是一类非编码单链小分子 RNA, 长约 22 nt, 广泛存在于各种生物中。miR 可以与靶基因 RNA 的 3' 端非编码区域(3'UTR) 碱基互补配对, 在转录后调控靶蛋白的表达, 参与

细胞的增殖、分化和凋亡等过程^[1]。胰岛素磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT) 信号通路在胰岛素介导的能量代谢过程中发挥主要作用, 通路中受体前、受体和受体后任一环节受损均会导致

胰岛素抵抗,其中以胰岛素与受体结合及受体激活后的胞内信号转导尤为重要^[2]。胰岛素信号的转导也可以受脂肪、炎症因子等多种因素影响,随着研究的深入,人们发现 miR 可以通过调控胰岛素信号通路中级联蛋白的表达参与胰岛素抵抗的发生与发展^[3]。此过程涉及的主要蛋白包括胰岛素受体 (InsR)、胰岛素受体底物蛋白 1/2 (IRS1/2)、PI3K、AKT 和葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)。本文就参与调控 PI3K/AKT 通路的 miR 作一综述。

一、miR 与 InsR

InsR 是胰岛素信号转导通路的第一个环节,其数量与活性直接影响组织细胞对胰岛素的敏感性,是引起胰岛素抵抗的重要靶点之一。Let-7 是早期发现的 miR 家族成员之一,最初被证实为抑癌基因, Lin28 蛋白是 Let-7 的抑制物,能抑制 Let-7 的生物合成^[5]。有研究者报道 Lin28/Let-7 也参与葡萄糖代谢的调节过程^[4-5]。研究者应用荧光素酶基因技术对人表达研究外源基因的细胞株 HEK293T 进行研究,发现 InsR 和 IRS2 的 3'UTR 是 Let-7 的作用靶点,而过表达 Let-7 或抑制 Lin28 均能抑制 PI3K 通路转导^[5]。在 C2C12 成肌细胞中 Lin28 表达上调和 Let-7 表达下降均能促进 PI3K/AKT 通路的激活。小窝蛋白-1 由蛋白质和脂类组成,参与物质跨膜转运,是细胞信号分子富集和转导的枢纽。目前已有研究证实脂肪组织中 miR-103/107 失活可以上调小窝蛋白-1,进而增加 InsR 的稳定性,增强胰岛素信号传导,促进胰岛素刺激的葡萄糖吸收^[6-7]。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 是一种非跨膜蛋白酪氨酸磷酸水解酶,位于胞浆内质网,能维持酪氨酸蛋白磷酸化的平衡,通过促进 InsR 去磷酸化参与细胞信号转导。Yang 等^[8]对胰岛素抵抗的肝细胞进行研究发现,该类细胞中 miR-122 的表达明显下降,miR-122 的下调可减轻对其靶基因 PTP1B mRNA 的抑制,进而增加 InsR 去磷酸化,引起胰岛素抵抗。Motohashi 等^[9]用荧光素酶标记 miR-128a 靶基因的 3'UTR,发现 InsR、IRS-1 和 PI3K 的 3'UTR 均可与 miR-128a 靶向结合,而且 miR-128a 的过度表达能抑制以上 3 种蛋白的活性。也有 Karolina 等^[10]提出蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 1 (PTPN1) 可以抑制胰岛素与 InsR 结合,而 PTPN1 的表达又受 miR-146a 调控,miR-146a 可以通过抑制 PTPN1 表达来促进胰岛素信号转导。在糖尿病和处于糖尿病前期的患者中 Karolina 等^[10]也发现 miR-192 的表达水

平明显增高,miR-192 可作用于 InsR 来参与葡萄糖的代谢。以上研究表明 miRs 可通过影响 InsR 参与胰岛素抵抗。

二、miR 与 IRS

IRS 实际上是一种存在于胞质中的由 6 个蛋白组成的蛋白激酶,在胰岛素抵抗中发挥着一定的作用。其中 IRS1/2 在人体中广泛表达并具有重要的生物学意义。IRS 级联反应是胰岛素信号转导通路下游信号转导过程中最为重要的蛋白级联反应^[11-12]。Jeong 等^[13]证实 miR-96 的异常表达可明显降低 IRS1 的表达,损伤胰岛素信号转导通路。据 Ryu 等^[14]报道,线粒体功能障碍引起胰岛素抵抗的最主要原因是 miR-126 抑制了 IRS1 的表达。除 miR-126 外, Karolina 等^[10]在 2 型糖尿病模型大鼠胰腺、肝脏、脂肪、骨骼肌和外周血以及 2 型糖尿病患者外周血中发现 miR-144 表达水平增高,可通过抑制 IRS1 的活性影响胰岛素信号转导。此外, Li 等^[15]在经棕榈酸、油酸处理的 C2C12 成肌细胞中发现 miR-7 也能通过抑制 IRS1 的表达来抑制胰岛素信号转导。在 IRS 中, IRS2 也是 miR 作用的靶点之一。Agarwal 等^[16]提出, miR-135a 可以很大程度降低 IRS2 水平,抑制 miR-135a 后 IRS2 的表达水平明显增高。Frost 等^[5]也证实了 Let-7 可以靶作用于 InsR 和 IRS2 的 3'UTR。Dávalos 等^[17]报道 miR-33a/b 能够靶向作用于 IRS2 的 mRNA 3'UTR,过表达 miR-33a/b 可抑制 IRS2 mRNA,影响胰岛素信号转导。

三、miR 与 PI3K

PI3K 作为胰岛素受体下游的关键信号分子,能直接激活 AKT,进而促进下游 GLUT4 分子的活化,增加葡萄糖摄取。目前已有多个研究显示,胰岛素刺激的 PI3K 在胰岛素介导的葡萄糖摄取中起着至关重要的作用^[18-19]。从结构角度看, PI3K 异二聚体包括调节亚基和催化亚基,调节亚基包括 p85 α 、p85 β 、p55 α 、p50 α 和 p55 γ ,而催化亚基包括 p110 α 、 β 和 δ ^[20]。Zampetaki 等^[21]指出 miR-126 表达下调也可促进胰岛素信号转导,这主要通过作用于其靶目标 p85 β 来实现的, p85 β 主要起稳定和传导 PI3K 信号的作用,因此, miR-126 能通过作用于 PI3K 参与调节胰岛素信号的转导。Liu 等^[22]发现在脂肪组织和骨骼肌中, miR-29 也能抑制 PI3K 调节亚基 p85 α 的表达。Ling 等^[23]对胰岛素抵抗脂肪细胞和正常脂肪细胞进行 miR 微阵列分析,发现与正常细胞组相比胰岛素抵抗组脂肪细

胞中的 miR-320 表达水平增高了 50 倍，随后应用生物信息学作进一步研究发现，PI3K 的 p85 亚基是 miR-320 的作用靶点，抑制 miR-320 可以使 PI3K 的 p85 亚基恢复到正常水平，而且 PI3K 下游的 AKT 磷酸化和 GLUT4 的表达水平也得以恢复，此外胰岛素刺激下的葡萄糖摄取能力也恢复了 41%。Zhou 等^[24]发现在大鼠成肌细胞 L6 细胞中过表达 miR-30d 可显著降低 PI3K β 调节亚基的水平，同时减少葡萄糖的消耗和吸收；相反，基因敲除 miR-30d 后，该亚基水平明显升高，葡萄糖的利用也相应增加。

四、miR 与 AKT

AKT 为胰岛素信号转导通路中将活化的 PI3K 连接到激活的 GLUT4 上的关键蛋白^[24]。氧化固醇结合蛋白 8（ORP8）是一类具有共同的氧化固醇结合域的蛋白质，在巨噬细胞、干细胞、脾脏、肝脏、脑组织中高度表达，在调节脂质代谢以及信号级联反应中具有重要作用。在胰岛素作用下，ORP8 作为上游信号分子可直接控制 AKT 磷酸化，而 miR-143 过表达则会降低 ORP8 的活性，影响 AKT 活化，进而降低胰岛素的敏感性^[25-26]。Jordan 等^[27]的研究显示在遗传或饮食导致肥胖的老鼠模型的肝脏中 miR-143 的表达水平上升，miR-143 可下调 ORP8 的表达水平，进而降低 AKT 活性，从而影响胰岛素信号转导。He 等^[28]报道，在脂肪细胞 3T3-L1 细胞中，miR-29 的过表达可抑制胰岛素刺激的 AKT 磷酸化和最终的葡萄糖摄取。研究者对肝脏 Huh7 细胞进行研究表明，miR-33b 能通过减少 AKT 的磷酸化来减弱胰岛素的信号转导^[17]。人第 10 号染色体缺失的磷酸酶基因（PTEN）是一种新发现的抑癌基因，在细胞生长、凋亡等方面具有重要作用，PTEN 能影响 AKT 的磷酸化，阻碍胰岛素信号转导。Ling 等^[29]指出 miR-21 在胰岛素抵抗的脂肪细胞 3T3-L1 中的表达水平明显下降，上调 miR-2 的表达水平可降低 PTEN 表达水平，同时增强 AKT 磷酸化，改善胰岛素抵抗。Sayed 等^[30]提出在转基因小鼠的心脏组织中，miR-21 过表达可以增加 AKT 的磷酸化，减少心肌梗死面积并改善心力衰竭症状。He 等^[31]发现下调 miR-383 的表达水平可以促进 AKT 信号通路的转导。Li 等^[15]提出，在肌细胞中过表达 miR-7 可以抑制胰岛素刺激的 AKT 磷酸化进而影响葡萄糖的摄取。

五、miR 与 GLUT

GLUT 家族是一类镶嵌在细胞膜上转运葡萄糖

的载体蛋白，细胞对葡萄糖的摄取需要借助 GLUT 家族的转运以易化扩散的方式顺浓度梯度进行。目前已发现的 GLUT 有十余种，其中 GLUT4 在肌肉和脂肪细胞中高度表达^[2,18]，因此 GLUT4 的表达和功能的改变与肌肉和脂肪细胞胰岛素抵抗的产生密切相关。Kruppel 样转录因子 15（KLF15）由 KLF15 基因表达，具有 3 个高度保守的锌指结构，广泛存在于组织器官中，尤以心脏、肾、肝、脂肪细胞、骨骼平滑肌为甚，在糖代谢、能量利用等方面发挥重要作用。目前 KLF15 被证实为 GLUT4 的调节因子，在骨骼肌和脂肪组织中 miR-133 可以作用于 KLF15 来降低 GLUT4 的表达水平，从而影响胰岛素刺激的葡萄糖吸收^[32]。有研究显示，GLUT4 的表达也受 miR-21a-5p、miR-29a-3p、miR-29c-3p、miR-93-5p、miR-106b-5p、miR-133a-3p、miR-133b-3p、miR-222-3p 及 miR-223-3p 控制，它们可直接或间接调节 GLUT4 的表达从而参与糖尿病的发生与发展^[33]。有研究证实 miR-143 参与了脂肪细胞的分化和 GLUT4 的表达^[26]。此外，Karolina 等^[10]提出，GLUT4 可能是 miR-150 的作用靶点。Zhou 等^[24]发现在大鼠成肌细胞 L6 中，过表达 miR-106 能显著降低 GLUT4 水平，从而抑制葡萄糖的摄取和利用。相反，在胰岛素抵抗的细胞中抑制 miR-106b 的表达则可增高 GLUT4 水平，提高葡萄糖的摄取和利用。He 等^[28]指出突触融合蛋白 -1 是 miR-29 的靶目标，其可与神经突触前膜内蛋白 18 相互作用，参与 GLUT4 囊泡融合到质膜的过程，从而调节葡萄糖的摄取。

表 1 与胰岛素 PI3K/AKT 信号转导通路有关的 miR

miR	PI3K/AKT 信号转导通路相关蛋白	参考文献
Let-7	InsR	[4-5]
miR-103/107	InsR	[6-7]
miR-146a	InsR	[10]
miR-192	InsR	[10]
miR-128a	InsR	[9]
miR-122	InsR	[8]
miR-128a	IRS1	[9]
miR-96	IRS1	[13]
miR-126	IRS1	[14]
miR-144	IRS1	[10]
miR-7	IRS1	[15]

续表		
miR	PI3K/AKT 信号转导通路相关蛋白	参考文献
miR-135a	IRS2	[16]
miR-33a/b	IRS2	[17]
Let-7	IRS2	[5]
miR-126	PI3K	[21]
miR-29	PI3K	[22]
miR-320	PI3K	[27]
miR-30d	PI3K	[24]
miR-128a	PI3K	[9]
miR-143	AKT/PKB	[27]
miR-29	AKT/PKB	[28]
miR-33a/b	AKT/PKB	[17]
miR-21	AKT/PKB	[29]
miR-383	AKT/PKB	[31]
miR-7	AKT/PKB	[15]
miR-133a-3	GLUT4	[32]
miR-223-3p	GLUT4	[33]
miR-21a-5p	GLUT4	[33]
miR-29a-3p	GLUT4	[33]
miR-29c-3p	GLUT4	[33]
miR-93-5p	GLUT4	[33]
miR-106b-5p	GLUT4	[33]
miR-133a-3p	GLUT4	[33]
miR-133b-3p	GLUT4	[33]
miR-222-3p	GLUT4	[33]
miR-143	GLUT4	[25]
miR-150	GLUT4	[10]
miR-106	GLUT4	[24]
miR-29	GLUT4	[28]

六、总结与展望

miR 在胰岛素抵抗中发挥着重要作用，其主要通过调节胰岛素信号通路中关键蛋白的表达及活性来影响胰岛素的外周作用。随着有关胰岛素信号转导通路及 miR 研究的不断深入，已有许多 miR 被证实与胰岛素抵抗的发生密切相关（表 1），提示 miR 可作为治疗胰岛素抵抗的潜在靶点^[34]。1 个 miR 可能靶向作用于多种 mRNA，同时各 miR 之间也可能相互合作共同调节同一转录因子的表达，但

相关的机制十分复杂，目前尚未清楚。此外，以上介绍的多项研究均采用动物模型，存在一定的局限性，在今后仍需更进一步行临床应用的探索。相信随着医学技术的不断革新，相关的研究终会取得突破性进展，为今后的基因诊断、治疗和早期干预 2 型糖尿病开辟更多的途径。

参 考 文 献

[1]

Filios SR, Shalev A. β -Cell MicroRNAs: small but powerful. *Diabetes*, 2015, 64 (11): 3631-3644.

[2]

王帅, 金磊, 海春旭, 李文丽. PI3K/Akt 信号通路在胰岛素抵抗中作用的研究进展. *毒理学杂志*, 2015 (4): 313-316.

[3]

Deiuliis JA. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: Pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40: 88-101.

[4]

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. The Lin28/let-7 axis regulates glucose metabolism. *Cell*, 2011, 147 (1): 81-94.

[5]

Frost RJ, Olson EN. Control of glucose homeostasis and insulin sensitivity by the Let-7 family of microRNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (52): 21075-21080.

[6]

Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, Bhat B, Akin A, Zavolan M, Heim MH, Stoffle M. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature*, 2011, 474 (7353): 649-653.

[7]

Foley NH, O'Neill LA. miR-107: a toll-like receptor-regulated miRNA dysregulated in obesity and type II diabetes. *J Leukoc Biol*, 2012, 92 (3): 521-527.

[8]

Yang YM, Seo SY, Kim TH, Kim SG. Decrease of microRNA-122 causes hepatic insulin resistance by inducing protein tyrosine phosphatase 1B, which is reversed by licorice flavonoid. *Hepatology*, 2012, 56 (6): 2209-2220.

[9]

Motohashi N, Alexander MS, Shimizu-Motohashi Y, Myers JA, Kawahara G, Kunkel LM. Regulation of IRS1/Akt insulin signaling by microRNA-128a during myogenesis. *J Cell Sci*, 2013, 126 (12): 2678-2691.

[10]

Karolina DS, Armugam A, Tavintharan S, Wong MT, Lim SC, Sum CF, Jeyaseelan K. MicroRNA 144 impairs insulin signaling by inhibiting the expression of insulin receptor substrate 1 in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2011, 6 (8): e22839.

[11]

Chakraborty C, Agoramoorthy G, Hsu MJ. Exploring the evolutionary relationship of insulin receptor substrate family using computational biology. *PLoS One*, 2011, 6 (2): e16580.

[12]

Chakraborty C, Doss CG, Bandyopadhyay S, Sarkar BK, Haneef SA. Mapping the structural topology of irs family cascades through computational biology. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67 (3): 1319-1331.

[13]

Jeong HJ, Park SY, Yang WM, Lee W. The induction of miR-96 by mitochondrial dysfunction causes impaired glycogen synthesis through translational repression of IRS-1 in SK-Hep1 cells.

- Biochem Biophys Res Commun, 2013, 434 (3): 503-508.
- [14] Ryu HS, Park SY, Ma D, Zhang J, Lee W. The induction of microRNA targeting IRS-1 is involved in the development of insulin resistance under conditions of mitochondrial dysfunction in hepatocytes. *PloS One*, 2011, 6 (3): 119-124.
- [15] Li ZY, Na HM, Peng G, Pu J, Liu P. Alteration of microRNA expression correlates to fatty acid-mediated insulin resistance in mouse myoblasts. *Mol Biosyst*, 2011, 7 (3): 871-877.
- [16] Agarwal P, Srivastava R, Srivastava AK, Ali S, Datta M. miR-135a targets IRS2 and regulates insulin signaling and glucose uptake in the diabetic gastrocnemius skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832 (8): 1294-1303.
- [17] Dávalos A, Goedeke L, Smibert P, Ramírez CM, Warriar NP, Andreo U, Cirera-Salinas D, Rayner K, Suresh U, Pastor-Pareja JC, Esplugues E, Fisher EA, Penalva LO, Moore KJ, Suárez Y, Lai EC, Fernández-Hernando C. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (22): 9232-9237.
- [18] Chakraborty C, Roy SS, Hsu MJ, Aqoramoorthy G. Landscape mapping of functional proteins in insulin signal transduction and insulin resistance: a network-based protein-protein interaction analysis. *PloS One*, 2010, 6 (1): 79-89.
- [19] Chakraborty C, Bandyopadhyay S, Maulik U, Aqoramoorthy G. Topology mapping of insulin-regulated glucose transporter GLUT4 using computational biology. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67 (3): 1261-1274.
- [20] Backer JM. The regulation of Class IA PI 3-Kinases by inter-subunit interactions. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2010, 346: 87-114.
- [21] Zampetaki A, Mayr M. MicroRNAs in vascular and metabolic disease. *Circ Res*, 2012, 110 (3): 508.
- [22] Liu J, Ye C, Liu W, Zhao W, Zhang YJ, Zhang H, Ying H. AICAR enhances insulin signaling via downregulation of miR-29. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 94 (1): 1-7.
- [23] Ling HY, Ou HS, Feng SD, Zhang XY, Tuo QH, Chen LX, Zhu BY, Gao ZP, Tang CK, Yin WD, Zhang L, Liao DF. CHANGES IN microRNA (miR) profile and effects of miR-320 in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2009, 36 (9): e32-e39.
- [24] 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.
- [25] Jordan SD, Krüger M, Willmes DM, Redemann N, Wunderlich FT, Brönneke HS, Merkwirth C, Kashkar H, Olkkonen VM, Böttger T, Braun T, Seibler J, Brünig JC. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism. *Nat Cell Biol*, 2011, 13 (4): 434-446.
- [26] Takanabe R, Ono K, Abe Y, Takaya T, Horie T, Wada H, Kita T, Satoh N, Shimatsu A, Hasegawa K. Up-regulated expression of microRNA-143 in association with obesity in adipose tissue of mice fed high-fat diet. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376 (4): 728-732.
- [27] Jordan SD, Krüger M, Willmes DM, Redemann N, Wunderlich FT, Brönneke HS, Merkwirth C, Kashkar H, Olkkonen VM, Böttger T, Braun T, Seibler J, Brünig JC. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism. *Nat Cell Biol*, 2011, 13 (4): 434-446.
- [28] He A, Zhu L, Gupta N, Chang Y, Fang F. Overexpression of micro ribonucleic acid 29, highly upregulated in diabetic rats, leads to insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*, 2007, 21 (11): 2785-2794.
- [29] Ling HY, Hu B, Hu XB, Zhong J, Feng SD, Qin L, Liu G, Wen GB, Liao DF. MiRNA-21 reverses high glucose and high insulin induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes through targeting phosphatase and tensin homologue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120 (9): 553-559.
- [30] Sayed D, He M, Hong C, Gao S, Rane S, Yang Z, Abdellatif M. MicroRNA-21 is a downstream effector of AKT that mediates its antiapoptotic effects via suppression of fas ligand. *J Biol Chem*, 2010, 285 (26): 20281-20290.
- [31] He Z, Cen D, Luo X, Li D, Li P, Liang L, Meng Z. Downregulation of miR-383 promotes glioma cell invasion by targeting insulin-like growth factor 1 receptor. *Med Oncol*, 2013, 30 (2): 1-6.
- [32] 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.
- [33] Esteves JV, Enguita FJ, Machado UF. MicroRNAs-mediated regulation of skeletal muscle GLUT4 expression and translocation in insulin resistance. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 7267910.
- [34] 赵海燕, 王勇, 马永平, 陈宇红. 胰岛素信号转导障碍与胰岛素抵抗. *新医学*, 2010, 41 (4): 267-271.

(收稿日期: 2017-01-15)

(本文编辑: 洪悦民)