DOI：10.16781/j.CN31-2187/R.20210797

·论　著·

过氧化物酶体增殖物激活受体γ调控微RNA-223水平改善高脂诱导胰岛素抵抗细胞糖吸收障碍

张　雪[1,2△]，田毅君[3△]，王玉芳[1]，杨　霖[1]，刘佳佳[1]，蔡邦兰[1]，薛晓成[4*]
1. 海军军医大学（第二军医大学）附属公利医院，上海市炎症与慢病管理人工智能实验室，上海 200135
2. 宁夏医科大学基础医学院，银川 750000
3. 海军军医大学（第二军医大学）第三附属医院泌尿外科，上海 201805
4. 海军军医大学（第二军医大学）附属公利医院耳鼻咽喉科，上海 200135

［摘要］ **目的**　观察过氧化物酶体增殖物激活受体γ（PPARγ）调控miRNA-223水平在高脂诱导的胰岛素抵抗中的作用。**方法**　Wistar雄性大鼠通过高脂饲料喂养，建立2型糖尿病动物模型并予以吡格列酮治疗，以qPCR、葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法和ELISA法检测吡格列酮治疗前后2型糖尿病大鼠血清miRNA-223、血糖及4种炎症因子（IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α）水平的变化；以软脂酸诱导HepG2细胞胰岛素抵抗模型，上调或抑制PPARγ蛋白或miRNA-223水平后，以细胞葡萄糖吸收实验、蛋白质印迹法和qPCR法检测细胞葡萄糖吸收水平、细胞葡萄糖转运蛋白（葡萄糖转运蛋白1、2、4；胰岛素受体底物1、2）表达及miRNA-223水平的变化。**结果**　与治疗前相比，吡格列酮治疗7 d后大鼠空腹血糖水平下降、血清miRNA-223水平上升、血清炎症因子（IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α）相对表达量下降（P均＜0.001）。经软脂酸处理24 h后，软脂酸组HepG2细胞PPARγ蛋白表达和miRNA-223水平均较空白对照组降低，且细胞葡萄糖吸收水平下降（P均＜0.05）；上调PPARγ蛋白可改善软脂酸导致的细胞葡萄糖吸收水平下降、升高miRNA-223及炎症因子水平（P均＜0.05）。抑制PPARγ表达可导致细胞葡萄糖吸收水平降低（P＜0.05）、miRNA-223表达水平下降（P＜0.05），但对正常状态下炎症因子水平无调节作用；过表达miRNA-223可改善软脂酸诱导的细胞葡萄糖吸收水平下降和炎症因子水平增高（P均＜0.05），以及上调葡萄糖转运蛋白1、葡萄糖转运蛋白4、胰岛素受体底物1的表达（P均＜0.05）；抑制miRNA-223对软脂酸诱导的细胞葡萄糖吸收水平及葡萄糖转运蛋白1、葡萄糖转运蛋白4、胰岛素受体底物1表达的作用与过表达miRNA-223效果相反（P均＜0.05）。但过表达或抑制miRNA-223均对PPARγ表达无影响。**结论**　PPARγ通过调节miRNA-223水平改善高脂诱导的胰岛素抵抗细胞葡萄糖吸收。

［关键词］ 过氧化物酶体增殖物激活受体；微RNA-223；胰岛素抵抗；2型糖尿病；葡萄糖吸收
［中图分类号］ R 587.1　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 2097-1338(2022)11-1298-07

Role of peroxisome proliferators-activated receptor γ in improving glucose absorption disorders in high-fat induced insulin resistance cells by regulating microRNA-223

ZHANG Xue[1,2△], TIAN Yi-jun[3△], WANG Yu-fang[1], YANG Lin[1], LIU Jia-jia[1], CAI Bang-lan[1], XUE Xiao-cheng[4*]
1. Gongli Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai Health Commission Key Lab of Artificial Intelligence (AI)-Based Management of Inflammation and Chronic Diseases, Shanghai 200135, China
2. College of Basic Medicine Sciences, Ningxia Medical University, Yinchuan 750000, Ningxia Hui Autonomous Region, China
3. Department of Urology, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 201805, China
4. Department of Otolaryngology, Gongli Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200135, China

［收稿日期］ 2021-08-13　　［接受日期］ 2021-12-07
［基金项目］ 上海市浦东新区卫生科技发展委基金（PKJ2018-Y09），上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划（PWRq2020-61，PWRq-2020-63），上海市卫生健康委员会青年项目（20204Y0144），上海市浦东新区重点亚专科项目（PWZy2020-06），上海市浦东新区临床特色学科项目（PWYts2021-15）. Supported by Shanghai Pudong New Area Science and Technology Innovation Project (PKJ2018-Y09), Shanghai Pudong New Area Youth Talent Project in Medicine (PWRq2020-61, PWRq-2020-63), Youth Project of Shanghai Municipal Health Commission (20204Y0144), Shanghai Pudong New Area Key Subspecialty Project (PWZy2020-06), and Shanghai Pudong New Area Clinical Characteristic Discipline Project (PWYts2021-15).
［作者简介］ 张　雪，硕士，主管技师. E-mail: 13524805404@139.com；田毅君，硕士生，住院医师. E-mail: balancesy@163.com
△共同第一作者（Co-first authors）.
*通信作者（Corresponding author）. Tel: 021-58858730, E-mail: lugong132910@163.com

［**Abstract**］ **Objective**　To investigate the role of peroxisome proliferators-activated receptors γ (PPARγ) in hight-fat induced insulin resistance by regulating microRNA (miRNA)-223. **Methods**　The rat model of type 2 diabetes mellitus was established by feeding high-fat diet and treated with pioglitazone. Serum miRNA-223, blood glucose and 4 inflammatory factors (interleukin［IL］-1β, IL-6, IL-8, and tumor necrosis factor α［TNF-α］) in type 2 diabetes mellitus rats before and after treatment were detected by quantitative polymerase chain reaction (qPCR), glucose oxidase peroxidase and enzyme-linked immunosorbent assay. In a model of insulin resistance in HepG2 cells induced by palmitic acid, the levels of PPARγ or miRNA-223 were upregulated or inhibited, and the level of cellular glucose absorbtion, expression of cell glucose transporters (glucose transporters 1, 2, 4; insulin receptor substrates 1, 2) and miRNA-223 level were detected by Cell glucose absorption experiment, Western blotting and qPCR, respectively. **Results**　Compared with that before pioglitazone treatment, the fasting blood glucose level of rats and the expression of serum inflammatory factors (IL-1β, IL-6, IL-8, and TNF-α) were significantly decreased and the level of serum miRNA-223 was significantly increased after 7 d of pioglitazone treatment (all $P<0.001$). After 24-h treatment with palmitic acid, the expression of PPARγ protein, miRNA-223 level and glucose absorption level of HepG2 cells were significantly decreased (all $P<0.05$). Upregulation of PPARγ protein could ameliorate the decrease of cellular glucose absorption induced by palmitic acid and increase the levels of miRNA-223 and inflammatory factors (all $P<0.05$). Inhibition of PPARγ expression resulted in decreased glucose absorption ($P<0.05$) and decreased miRNA-223 level ($P<0.05$), but there was no regulatory effect on the level of inflammatory factors in normal cells. Overexpression of miRNA-223 could improve the palmitic acid-induced decrease of glucose absorption and the increase of inflammatory factors (both $P<0.05$), as well as up-regulate the expression of glucose transporters (glucose transporters 1, 4) and insulin receptor substrate 1 (all $P<0.05$). Inhibition of miRNA-223 had an opposite effect of overexpression of miRNA-223 on the level of PA-induced cellular glucose uptake and expression of glucose transporter protein 1, glucose transporter protein 4, and insulin receptor substrate 1 (all $P<0.05$). However, overexpression or inhibition of miRNA-223 did not affect the expression of PPARγ. **Conclusion**　PPARγ can improve glucose absorption of insulin resistance cells induced by high fat by regulating miRNA-223.

［**Key words**］ peroxisome proliferators-activated receptor γ; microRNA-223; insulin resistance; type 2 diabetes; glucose absorption

［Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(11): 1298-1304］

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病最主要的发病机制[1]。格列酮类药物是临床治疗 2 型糖尿病的常用胰岛素增敏药物，其主要通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体γ（peroxisome proliferators-activated receptor γ，PPARγ）调控与胰岛素效应有关的多种基因的转录，增加胰岛素抵抗敏感性[2-7]。但部分 2 型糖尿病患者对此类药物敏感性低，治疗效果不佳[2,8]。如能在用药早期评估患者对该药物是否敏感，对指导临床精准用药具有重要价值。为深入研究 PPARγ 的下游分子通路，本研究以高脂诱导的 2 型糖尿病模型大鼠为研究对象，观察血清 miRNA-223 水平与格列酮药物的疗效相关性；以 HepG2 细胞为研究对象，观察 PPARγ 是否通过调控 miRNA-223 改善高脂诱导的胰岛素抵抗细胞葡萄糖吸收的降低。

1　材料和方法

1.1　试剂与材料　人肝癌 HepG2 细胞购自中国科学院上海生命科学研究院细胞生物学研究所细胞库，均按细胞培养说明用含 10% FBS、1% 双抗（100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素）的 MEM 培养基，于 37 ℃、5% CO_2、饱和湿度的细胞培养箱中培养。软脂酸（货号 P0500-10G，纯度≥99%）、雷公藤红素（货号 C0869，纯度≥98%）、DMSO 购自美国 Sigma 公司；PPARγ、葡萄糖转运蛋白（glucose transporter，GLUT）-1、GLUT-2、GLUT-4、胰岛素受体底物（insulin receptor substrate，IRS）-1、IRS -2、β- 肌动蛋白抗体均购自美国 Cell Signaling Technology 公司；siRNA-PPARγ 基因沉默转染序列用 siRNA-Mate 转染，siRNA 转染序列及 siRNA-Mate 均购于上海吉玛制药技术有限公司；ReverTra Ace qPCR 反转录试剂盒购自日本 ToYoBo 公司；蛋白质印迹检测试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2　2 型糖尿病大鼠模型建立　15 只 Wistar 雄性大鼠购自浙江维通利华实验动物技术有限公司［动

物生产许可证号：SCXK（浙）2019-0001］。大鼠以高脂饲料喂养6～8周诱发胰岛素抵抗，然后用亚致病剂量（25 mg/kg）链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）静脉注射诱发高血糖症。判断标准：空腹血糖≥10 mmol/L，胰岛素敏感性降低，符合此标准的大鼠确定为2型糖尿病大鼠。对成功建模的15只2型糖尿病大鼠使用吡格列酮（每天10 mg/kg）灌胃治疗7 d，在治疗前与治疗7 d后分别采集静脉血检测空腹血糖、血清miRNA-233表达水平及炎症因子表达水平。

1.3　细胞转染和处理　将HepG2细胞铺于6孔板中，24 h后根据试剂说明书操作，加入基因转染序列和Lipofectamine 3000转染试剂，转染48 h后加PBS清洗，抽提蛋白或RNA。HepG2细胞生长至对数生长期，以含有浓度为250 μmol/L软脂酸或浓度为1 μmol/L吡格列酮（PPARγ激活剂）的细胞培养液培养24 h，收集细胞进行后续实验。

1.4　血糖检测　使用葡萄糖氧化酶－过氧化物酶法检测大鼠空腹血浆葡萄糖水平。

1.5　miRNA-223水平检测　使用总RNA提取试剂盒（上海飞捷生物技术有限公司、上海硕盟生物科技有限公司）提取血清和细胞总RNA。使用ReverTra Ace qPCR反转录试剂盒进行反转录反应合成cDNA。按照SYBR® Premix *Ex Taq*™试剂盒（上海吉玛生物有限公司）使用说明进行qPCR检测。miRNA-223引物由上海吉玛制药技术有限公司合成。qPCR检测及数据采集均使用ABI PRISM 7500HT序列检测系统（美国Applied Biosystems公司），*GAPDH*和*U6*作为内参。

1.6　炎症因子水平检测　采用美国R&D公司ELISA试剂盒，利用双抗体夹心法测定炎症因子IL-1β、IL-6、IL-8和TNF-α水平。

1.7　蛋白质印迹实验　取对数生长期细胞，以每孔1×10^6个细胞的密度接种于6孔板中，加入MEM完全培养基3 mL。提取蛋白质，用BCA法测定蛋白质浓度。配制10%分离胶电泳，转膜后加入一抗（1∶500稀释），4℃过夜，用TBST清洗3次后，加入二抗（1∶2 000稀释）室温孵育2 h，TBST清洗3次后用凝胶图像处理系统分析目的条带灰度值并计算相对表达量。

1.8　细胞葡萄糖吸收实验　清洗细胞，并加入含有1 mL葡萄糖的无血清、无酚红DMEM培养基。再培养12 h后，收集培养基，根据试剂说明书使用葡萄糖检测试剂盒（南京建成生物工程研究所），用葡萄糖氧化酶法测定细胞外葡萄糖。将培养起始点的葡萄糖水平设为1，计算培养后的葡萄糖水平。

1.9　统计学处理　采用SPSS 22.0软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，两组间比较采用独立样本t检验或配对t检验。检验水准（α）为0.05。

2　结　果

2.1　吡格列酮治疗前后大鼠空腹血糖、血清miRNA-223水平、血清炎症因子的变化　与治疗前相比，吡格列酮治疗7 d后大鼠空腹血糖下降［（5.64±0.71）mmol/L vs（7.60±0.70）mmol/L，$P<0.001$］，血清miRNA-223水平升高至治疗前的1.31±0.25倍（$P<0.001$），血清炎症因子IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α相对表达量均较治疗前下降（分别为0.29±0.08 vs 0.42±0.09、3.91±1.23 vs 6.76±0.81、13.36±2.71 vs 20.23±2.07、0.67±0.36 vs 1.33±0.36），差异均有统计学意义（P均<0.001）。提示吡格列酮能降低2型糖尿病模型大鼠的空腹血糖及血清炎症因子IL-1β、IL-6、IL-8和TNF-α的含量，升高血清miRNA-223水平。

2.2　软脂酸诱导HepG2细胞对葡萄糖吸收能力、PPARγ表达及miRNA-223水平的影响　用软脂酸（250 μmol/L）处理24 h后，软脂酸组HepG2细胞中PPARγ蛋白表达较空白对照组下降（49.00±0.29）%（图1）。与空白对照组相比，软脂酸组血清miRNA-223水平是空白对照组的（0.51±0.29）倍，软脂酸组细胞外葡萄糖剩余量升高为空白对照组的（1.59±0.23）倍（P均<0.05）。

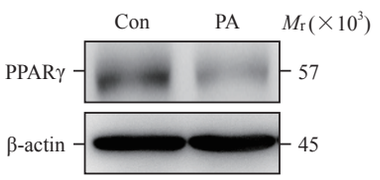

图1　PA对HepG2细胞PPARγ蛋白表达的影响

Fig 1　Effect of PA on expression of PPARγ protein in HepG2 cells

PPARγ: Peroxisome proliferators-activated receptors γ; PA: Palmitic acid; Con: Control.

2.3　PPARγ 蛋白在调控 HepG2 细胞葡萄糖吸收、miRNA-223 水平及炎症因子中的作用　结果（图 2A～2D）显示，在软脂酸诱导 HepG2 细胞中上调 PPARγ 蛋白表达可以逆转软脂酸导致的 miRNA-223 水平下降，也可以改善软脂酸导致的细胞葡萄糖吸收减弱，对软脂酸活化的炎症因子也有抑制作用（P 均<0.05）。用 RNA 干扰技术抑制 PPARγ 表达后，miRNA-223 表达水平下降至转染对照组的（0.19±0.22）倍（P<0.05），细胞外葡萄糖剩余量为转染对照组的（1.41±0.23）倍（P 均<0.05），但是炎症因子水平与转染对照组相比差异无统计学意义（P 均>005）（图 2E、2F）。

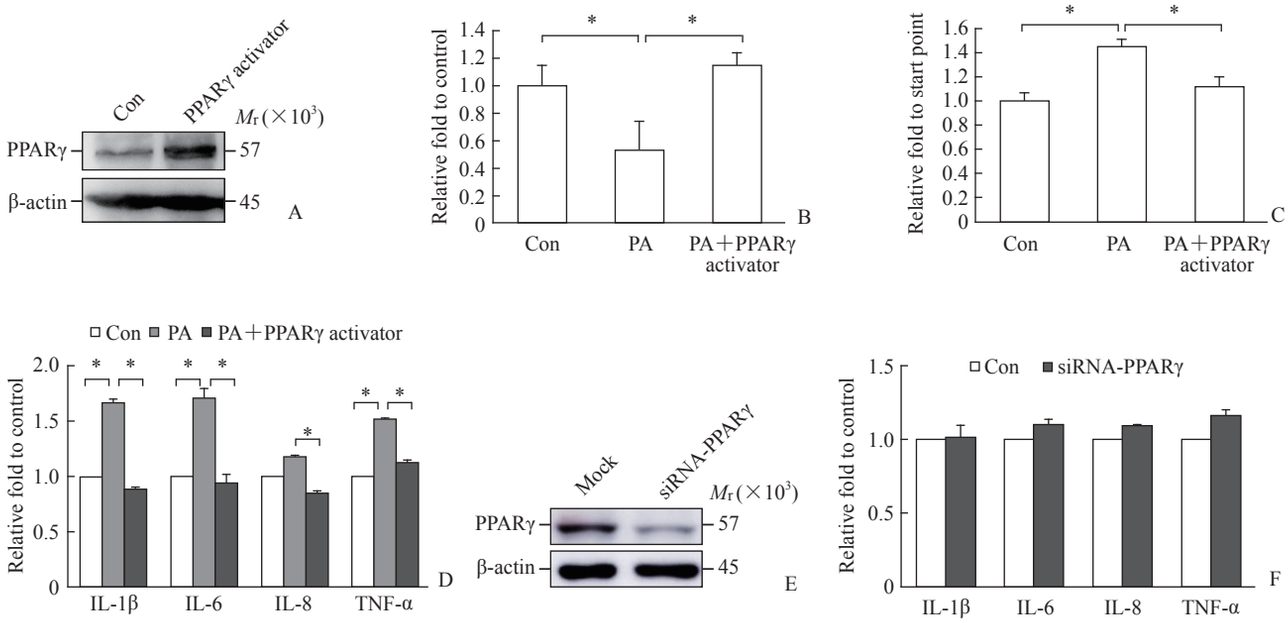

图 2　PPARγ 在调控细胞葡萄糖吸收能力、miRNA-223 及炎症因子水平中的作用

Fig 2　Role of PPARγ in regulating cellular glucose absorption and levels of miRNA-223 and inflammatory factors

A, E: PPARγ protein expression detected by Western blotting; B: miRNA-223 expression detected by quantitative real-time polymerase chain reaction; C: Glucose absorption detected by glucose oxidase peroxidase; D, F: Inflammatory factors (IL-1β, IL-6, IL-8, and TNF-α) detected by enzyme-linked immunosorbent assay. $^*P$<0.05. n=3, $\bar{x}\pm s$. PPARγ: Peroxisome proliferators-activated receptor γ; PA: Palmitic acid; Con: Control; IL: Interleukin; TNF-α: Tumor necrosis factor α.

2.4　miRNA-223 在调控葡萄糖吸收及相关蛋白中的作用　结果显示，过表达组 miRNA-223 水平为转染对照组的（3.82±0.13）倍（P<0.05）。过表达 miRNA-223 可以改善软脂酸诱导的细胞葡萄糖吸收下降（P<0.05）、逆转软脂酸诱导的炎症因子 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 水平增高（P<0.05）。过表达 miRNA-223 后，与转染对照组相比，葡萄糖吸收调节相关蛋白 GLUT-1 表达上升（1.23±0.21）倍、GLUT-4 上升（3.44±0.42）倍、IRS-1 蛋白上升（2.00±0.13）倍。抑制 miRNA-223 水平后，转染对照组 miRNA-223 表达水平为抑制组的（5.27±0.15）倍（P<0.05）。抑制 miRNA-223 组细胞外葡萄糖剩余量为转染对照组的（1.34±0.26）倍。与转染对照组相比，抑制 miRNA-223 组葡萄糖吸收调节相关蛋白 GLUT-1 下降（10.70±0.18）%、GLUT-4 下降（71.67±0.21）%、IRS-1 下降（59.00±0.17）%（P 均<0.05），但 4 种炎症因子 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 水平无明显变化（P 均>0.05）。过表达或抑制 miRNA-223 水平时 PPARγ 蛋白表达差异无统计学意义（P>0.05）。见图 3。

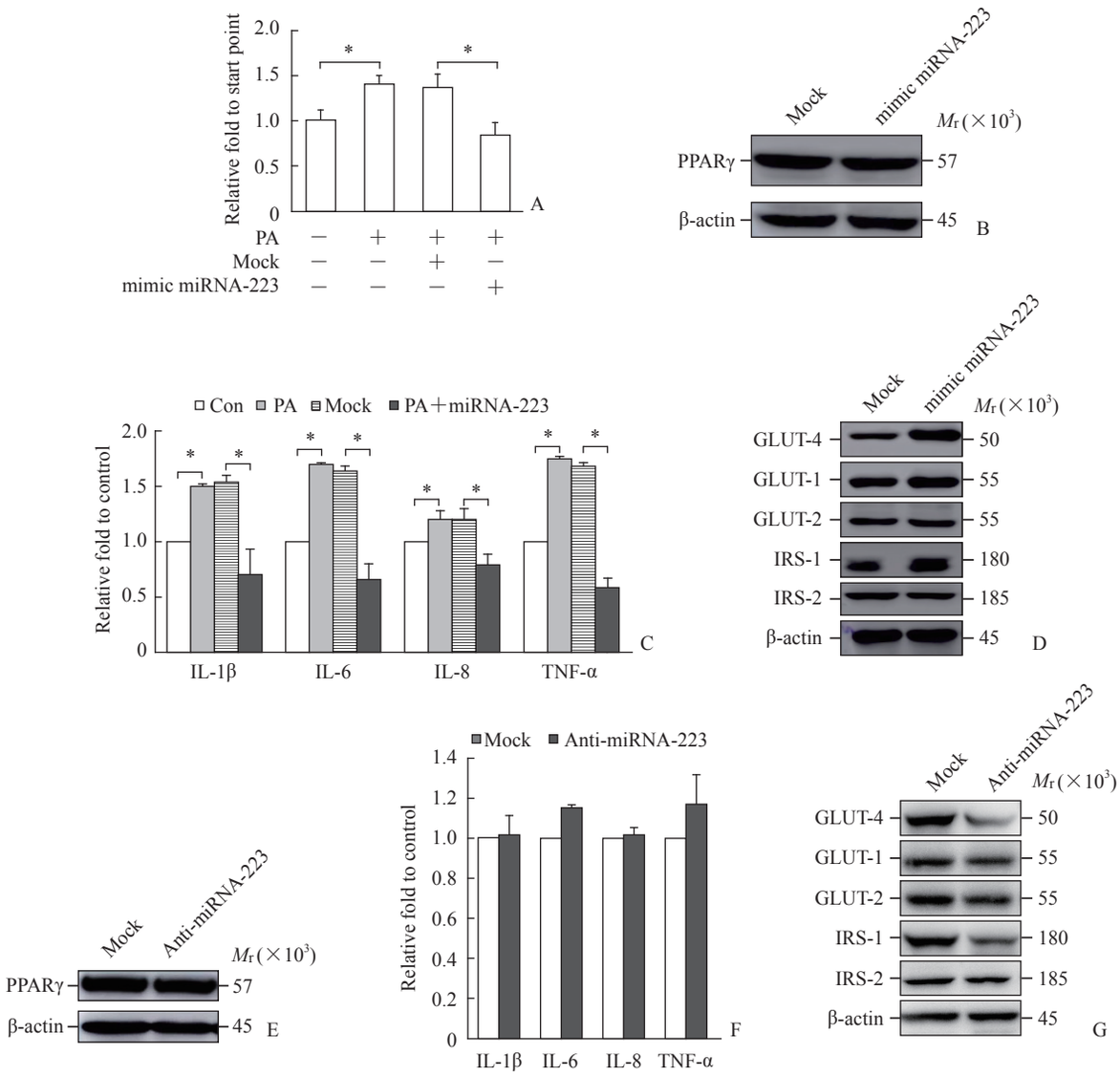

图 3　miRNA-223 在调控细胞葡萄糖吸收及相关蛋白中的作用

Fig 3　Role of miRNA-223 in regulating cellular glucose absorption and related proteins

A: Glucose absorption detected by glucose oxidase peroxidase; B, D, E, G: PPARγ protein expression detected by Western blotting; C, F: Inflammatory factors (IL-1β, IL-6, IL-8, and TNF-α) detected by enzyme-linked immunosorbent assay. $^{*}P<0.05$. $n=3$, $\bar{x}\pm s$. PPARγ: Peroxisome proliferators-activated receptor γ; PA: Palmitic acid; Con: Control; IL: Interleukin; TNF-α: Tumor necrosis factor α.

3　讨　论

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要发病机制，使用胰岛素增敏药物是治疗 2 型糖尿病的主要手段之一[9-10]。噻唑烷二酮（thiazolidinedione，TZD）类药物为胰岛素增敏剂，可以起到减轻胰岛素抵抗和保护胰岛 β 细胞的作用[2]。TZD 类药物主要通过 PPARγ 起作用。TZD 类药物单药控制血糖的时间较二甲双胍、格列本脲更持久，是临床改善胰岛素敏感性的常用药[7]。临床治疗时有 15%～20% 患者用 TZD 类药物后无法增加胰岛素敏感性，降糖效果不佳[2,8,11]，目前仍不清楚 PPARγ 通过何种下游通路调节胰岛素敏感性。

miRNA 是一类短序列非编码单链 RNA，通过与靶基因 mRNA 互补配对在转录后水平对基因表达进行负调控[12]。miRNA 与代谢性疾病密切相关，在胰岛素分泌及血糖、血脂调控过程中起重要作用[13-14]。miRNA-223 与代谢性疾病关系密切，在血糖、血脂尤其在胰岛素敏感性调控方面起重要作用[15]。本课题组前期研究发现，脂肪酸诱导的胰岛素抵抗细胞模型中 miRNA-223 水平下降，过表达 miRNA-223 可提高胰岛素敏感性，

在细胞水平敲除 miRNA-223 能削弱药物治疗的降糖效果[14]。值得关注的是，糖尿病患者血清中 miRNA-223 水平低于正常人[16]，而且在细胞水平上也证实 miRNA-223 是调控 PPARγ 诱导巨噬细胞极化的关键调控者[17]。本研究结果发现吡格列酮有效降低了 2 型糖尿病模型大鼠的血糖、升高血清 miRNA-223 水平，提示吡格列酮的降血糖作用可能与血清 miRNA-223 水平升高有关。

2 型糖尿病是一种炎症性疾病，慢性炎症与 2 型糖尿病的胰岛素抵抗密切相关[18]。炎症因子如 TNF 和 IL 等在 2 型糖尿病的发病机制中起着重要作用[19]。IL-1β 可通过激活转录因子 NF-κB 调节 B 细胞中抗凋亡和促凋亡基因的表达。IL-6 可促进肝脏合成超敏 CRP 等急性时相蛋白，促进炎症和胰岛素抵抗的发生，是 2 型糖尿病的重要独立影响因素[20]。有研究显示，作为中性粒细胞中含量最为丰富的 miRNA 之一，miRNA-223 可以直接抑制中性粒细胞中 IL-6 的表达，进而减轻酒精性脂肪肝导致的肝损伤[21]。本研究通过 ELISA 方法检测吡格列酮治疗前后 2 型糖尿病模型大鼠血清中炎症因子水平，结果发现吡格列酮可以降低血清炎症因子 IL-1β、IL-6、IL-8 和 TNF-α 的表达水平，提示在用吡格列酮治疗后血糖降至正常水平与血清炎症因子表达降低存在一定的关联。

有研究者发现软脂酸可以诱导胰岛素抵抗[22]，近些年大量胰岛素抵抗体外实验选用软脂酸为诱导剂。miRNA-223 在高糖饮食诱导血糖异常、高脂血症和胰岛素抵抗发病机制中有重要意义[23]，对 IRS 及 GLUT 家族均有一定的调节作用[14,24]。本研究发现软脂酸诱导 HepG2 细胞可降低细胞葡萄糖吸收、抑制 PPARγ 蛋白和 miRNA-223 表达，而活化 PPARγ 可改善上述现象。抑制 PPARγ 表达也可导致细胞葡萄糖吸收下降、miRNA-223 水平降低，但对细胞炎症因子没有调节作用。本研究通过过表达或抑制 miRNA-223 表达，发现调节 miRNA-223 水平对细胞葡萄糖吸收及 GLUT-4、IRS-1 蛋白表达有调节作用，提示 miRNA-223 可能通过调节上述蛋白进而调节葡萄糖吸收，但在没有高脂刺激的条件下对炎症因子没有调节作用。结果提示 PPARγ 和 miRNA-223 可能仅抑制高脂刺激后的炎症因子水平，对正常条件下的炎症因子并无调节作用，PPARγ 可能通过上调 miRNA-223 进而通过 GLUT 改善细胞葡萄糖吸收。

综上所述，PPARγ 通过抑制炎症反应、调节 miRNA-223 及其下游 GLUT-4、IRS-1 等相关蛋白改善胰岛素抵抗。本研究为指导临床治疗 2 型糖尿病精准用药提供了一定的理论依据。

［参 考 文 献］

［1］ MIRHOSSEINI N, VATANPARAST H, MAZIDI M, KIMBALL S M. Vitamin D supplementation, glycemic control, and insulin resistance in prediabetics: a meta-analysis[J]. J Endocr Soc, 2018, 2: 687-709.

［2］ PAN D S, WANG W, LIU N S, YANG Q J, ZHANG K, ZHU J Z, et al. Chiglitazar preferentially regulates gene expression via configuration-restricted binding and phosphorylation inhibition of PPARγ[J/OL]. PPAR Res, 2017, 2017: 4313561. DOI: 10.1155/2017/4313561.

［3］ LAM V Q, ZHENG J, GRIFFIN P R. Unique interactome network signatures for peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) modulation by functional selective ligands[J]. Mol Cell Proteomics, 2017, 16: 2098-2110.

［4］ CHEN Y D, MA H M, ZHU D S, ZHAO G W, WANG L L, FU X J, et al. Discovery of novel insulin sensitizers: promising approaches and targets[J/OL]. PPAR Res, 2017, 2017: 8360919. DOI: 10.1155/2017/8360919.

［5］ VIGUEIRA P A, MCCOMMIS K S, HODGES W T, SCHWEITZER G G, COLE S L, OONTHONPAN L, et al. The beneficial metabolic effects of insulin sensitizers are not attenuated by mitochondrial pyruvate carrier 2 hypomorphism[J]. Exp Physiol, 2017, 102: 985-999.

［6］ SHARMA S, TALIYAN R. Histone deacetylase inhibitors: future therapeutics for insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Pharmacol Res, 2016, 113(Pt A): 320-326.

［7］ HAN L, SHEN W J, BITTNER S, KRAEMER F B, AZHAR S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part Ⅱ: PPAR-β/δ and PPAR-γ[J]. Future Cardiol, 2017,13: 279-296.

［8］ CAMPOS M L, CERQUEIRA L B, SILVA B C U, FRANCHIN T B, GALDINO-PITTA M R, PITTA I R, et al. New pioglitazone metabolites and absence of opened-ring metabolites in new N-substituted thiazolidinedione [J]. Drug Metab Dispos, 2018, 46: 879-887.

［9］ WANG X, YANG X H, CAI Y H, WANG S M, WENG W Q. High prevalence of erectile dysfunction in diabetic men with depressive symptoms: a meta-analysis[J]. J Sex Med, 2018, 15: 935-941.

［10］ BAI L T, GAO J L, WEI F, ZHAO J, WANG D W, WEI

J P. Therapeutic potential of ginsenosides as an adjuvant treatment for diabetes[J/OL]. Front Pharmacol, 2018, 9: 423. DOI: 10.3389/fphar.2018.00423.

[11] LEE B C, LEE J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842: 446-462.

[12] PETRIE J R, GUZIK T J, TOUYZ R M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms[J]. Can J Cardiol, 2018, 34: 575-584.

[13] SINGHAL A, AGRAWAL A, LING J. Regulation of insulin resistance and type Ⅱ diabetes by hepatitis C virus infection: a driver function of circulating miRNAs[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22: 2071-2085.

[14] ZHANG X, XUE X C, WANG Y, CAO F F, YOU J, UZAN G, et al. Celastrol reverses palmitic acid-induced insulin resistance in HepG2 cells via restoring the miRNA-223 and GLUT4 pathway[J]. Can J Diabetes, 2019, 43: 165-172.

[15] ESTEVES J V, ENGUITA F J, MACHADO U F. MicroRNAs-mediated regulation of skeletal muscle GLUT4 expression and translocation in insulin resistance[J/OL]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 7267910. DOI: 10.1155/2017/7267910.

[16] DEIULIIS J A, SYED R, DUGGINENI D, RUTSKY J, RENGASAMY P, ZHANG J, et al. Visceral adipose microRNA 223 is upregulated in human and murine obesity and modulates the inflammatory phenotype of macrophages[J/OL]. PLoS One, 2016, 11: e0165962. DOI: 10.1371/journal.pone.0165962.

[17] YING W, TSENG A, CHANG R C, MORIN A, BREHM T, TRIFF K, et al. MicroRNA-223 is a crucial mediator of PPARγ-regulated alternative macrophage activation[J]. J Clin Invest, 2015, 125: 4149-4159.

[18] ZATALIA S R, SANUSI H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus[J]. Acta Med Indones, 2013, 45: 141-147.

[19] PIETROPAOLO M, BARINAS-MITCHELL E, KULLER L H. The heterogeneity of diabetes: unraveling a dispute: is systemic inflammation related to islet autoimmunity?[J]. Diabetes, 2007, 56: 1189-1197.

[20] FAAM B, ZARKESH M, DANESHPOUR M S, AZIZI F, HEDAYATI M. The association between inflammatory markers and obesity-related factors in Tehranian adults: Tehran lipid and glucose study[J]. Iran J Basic Med Sci, 2014, 17: 577-582.

[21] LI M, HE Y, ZHOU Z, RAMIREZ T, GAO Y Q, GAO Y H, et al. MicroRNA-223 ameliorates alcoholic liver injury by inhibiting the IL-6-p47^{phox}-oxidative stress pathway in neutrophils[J]. Gut, 2017, 66: 705-715.

[22] HUNNICUTT J W, HARDY R W, WILLIFORD J, MCDONALD J M. Saturated fatty acid-induced insulin resistance in rat adipocytes[J]. Diabetes, 1994, 43: 540-545.

[23] SUD N, ZHANG H Y, PAN K C, CHENG X, CUI J, SU Q Z. Aberrant expression of microRNA induced by high-fructose diet: implications in the pathogenesis of hyperlipidemia and hepatic insulin resistance[J]. J Nutr Biochem, 2017, 43: 125-131.

[24] MACARTNEY-COXSON D, DANIELSON K, CLAPHAM J, BENTON M C, JOHNSTON A, JONES A, et al. MicroRNA profiling in adipose before and after weight loss highlights the role of miRNA-223-3p and the NLRP3 inflammasome[J]. Obesity (Silver Spring), 2020, 28: 570-580.

［本文编辑］　尹　茶