

miRNA451a与胰岛素抵抗及糖尿病肾病的关系

张芷琳, 王 彘, 石绮屏*

暨南大学附属第一医院内分泌科, 广东 广州

收稿日期: 2024年10月12日; 录用日期: 2024年11月5日; 发布日期: 2024年11月13日

摘 要

2型糖尿病是一种发病机制复杂, 以胰岛素抵抗、 β 细胞数量减少与功能障碍为特征的疾病, 糖尿病肾脏病(Diabetes Kidney Disease, DKD)是糖尿病常见的慢性并发症之一, 是由糖尿病引起的慢性肾脏病(CKD)。近年来, 一些研究表明, miRNA451a与胰岛素抵抗存在一定关系, 在糖肾中发生表达的改变, 影响糖肾的进展。本文综述了胰岛素抵抗和糖肾的发病机制与miRNA451a的关系, 为更深入地了解miRNA451a对2型糖尿病及糖肾的发病机制及治疗提供参考。

关键词

胰岛素抵抗, 糖尿病肾病, miRNAs, miRNA451a

Association of miRNA451a with Insulin Resistance and Diabetes Kidney Disease

Zhilin Zhang, Yu Wang, Qiping Shi*

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Oct. 12th, 2024; accepted: Nov. 5th, 2024; published: Nov. 13th, 2024

Abstract

Type 2 diabetes is a complex disease characterized by insulin resistance, reduced β -cells and its dysfunction. Diabetic kidney disease (DKD) is one of the common chronic complications of diabetes and is chronic kidney disease (CKD) caused by diabetes. In recent years, several studies have shown that a certain relationship between miRNA451a and insulin resistance, and its altered expression occurs in DKD, affecting the progression of DKD. This review summarizes the relationship between insulin resistance and DKD with miRNA451a to provide a further understanding of the pathogenesis and treatment of miRNA451a in type 2 diabetes and DKD.

*通讯作者。

Keywords

Insulin Resistance, Diabetes Kidney Disease, miRNAs, miRNA451a

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 糖尿病及胰岛素抵抗、糖肾概述

糖尿病肾脏病是糖尿病常见的慢性并发症之一，是由糖尿病引起的慢性肾脏病。队列研究报道20%~40%的糖尿病患者可发展为DKD [1] [2]。伴随我国经济的快速发展和生活方式的改变，糖尿病患病率逐年上升，CKD的病因谱也随之发生改变，自2011年起，DKD所占比例开始超过慢性肾小球肾炎，且二者差距逐年扩大[3]。DKD是CKD的首要病因，也是糖尿病患者发生心血管疾病和早发死亡的重要因素[4] [5]。

胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是糖尿病发病的两个核心病理机制之一。IR可通过收缩肾小球动脉使肾小球处于高滤过、高灌注状态，并刺激肝脏脂蛋白合成引起高脂血症，导致肾小球系膜病变，直接损伤肾小球，促进肾小球硬化；还可通过损伤内皮细胞与增加钠的重吸收，加重血管病变等因素共同作用下加重对肾脏组织的损伤，促进DKD发生。越来越多的研究表明，线粒体功能障碍与IR、2型糖尿病的发生、发展密切相关[6]。遗传因素、老龄、氧化应激等均可影响线粒体功能并最终导致糖尿病[7]。肾脏是人体耗氧量第二高的器官，它对线粒体功能障碍非常敏感，线粒体功能障碍可导致慢性肾病进展。

2. miRNAs 及 miRNA451a 概述

miRNAs是内源性、非编码的单链RNA，研究发现，30%人类蛋白编码基因受miRNAs调控并在生物学和病理变化方面起关键作用[8]，可通过多种途径调节靶基因表达，调节细胞及线粒体的生物学行为。miRNAs也被发现在肾脏中高度表达，在许多DKD的病理过程中均可观察到miRNAs表达的改变，miRNAs在DKD的发病和发展中起重要作用[9] [10]。研究发现肝脏中miRNA451a可改善糖代谢及增加肝脏胰岛素敏感性[11]，血浆及尿液miRNA451a的表达量可能可作为糖尿病肾脏病严重程度分级的指示[12]。

3. miRNA451a 与糖尿病胰岛素抵抗、糖肾关系

DKD的进展是一个长期过程，随着病情的加重终会发展至尿毒症，最终离不开透析治疗。既往针对DKD传统发病机制的临床干预包括：抑制炎症相关因子的产生、减少晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)以及抑制肾素-血管紧张素系统(renin-angiotension system, RAS)异常激活[12]，然而这些措施均不能有效防治DKD。近年来，大量研究发现线粒体功能障碍可促进DKD的发展和进展。肾脏固有细胞存在线粒体生物合成、能量代谢、动力学异常以及线粒体自噬功能紊乱[13]-[15]等多种形式线粒体损害，提示线粒体结构及功能损伤在DKD发病及进展中具有重要作用。过量ROS可导致机体的慢性炎症，线粒体ROS通过激活核转录因子(NF- κ B)继而促进IR，进一步加重DKD [16]。

1) IR是T2DM重要的始动因素，也是DKD的重要参与者之一，有效地缓解IR可带来DKD肾脏获益。

研究发现，2型糖尿病合并慢性肾脏疾病的患者，homa-IR与eGFR呈负相关[13]。IR可引起高胰岛

素血症, 胰岛素本身可直接作用于出球小动脉, 加重肾小球高滤过、高灌注状态。胰岛素还能刺激胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)和 IGF-2, 进一步加重肾小球肥大的发生。胰岛素还能增加肾小管对钠的重吸收, 导致体内钠水潴留和高血压的形成。在高胰岛素血症的刺激下, 肝脏脂蛋白合成增加, 导致高脂血症, 继而通过作用系膜细胞上低密度脂蛋白(LDL)受体增加细胞因子释放和细胞外基质(ECM)产生, 导致肾小球系膜病变, 而且还能直接造成肾小球足细胞的损伤和 FSGS 样病变的形成[17]-[19]。除此以外, 胰岛素还能通过增加肾小管对尿酸的重吸收, 使患者出现高尿酸血症, 进而加重肾脏的损害[9]。高胰岛素血症在导致血管内皮细胞损伤的同时, 刺激内皮细胞纤溶酶原活化抑制剂-1 (PAI-1)的产生, 导致血液高凝状态, 加重血管病变[20]。

2) miRNA451a 表达减少, 抑制 NF- κ B 活化作用减弱, 加重 IR, 促进 DKD 病程的进展。

miRNA451a 被发现在多种类型的癌症中其调控作用是紊乱的, 而且通过靶向不同的肿瘤分子起到促进肿瘤发生、进展及转移的作用[21] [22]。研究发现, miRNA451a 也参与到糖尿病心肌病的病理过程, miRNA451a 抑制剂可通过抑制内皮细胞向间充质细胞的转化, 减轻心脏纤维化, 改善心功能[23]。miRNA451a 可能还参与到代谢紊乱当中, miRNA451a 在非酒精性脂肪肝炎患者和相应小鼠模型的肝脏组织中表达是明显下降的, 它可以通过 LKB1/AMPK/AKT 通路靶向作用与 CAB39 (LKB1-STRAD-CAB39 复合体的一个组成部分), 负调节脂肪酸介导的炎症反应[12]。同样, 其作用在胶质瘤细胞中, 可显著抑制 GluT1 基因表达, 降低了其葡萄糖转运率, 从而导致恶性胶质瘤细胞葡萄糖摄取量和能量产生量降低。微阵列分析也显示 miRNA451a 在糖尿病和肥胖动物模型的肝脏中表达量增高[12] [24] [25]。研究还发现, 甘油激酶(glycerol kinase, Gyk)是 miRNA451a 的靶基因, 在正常小鼠体内 miRNA451a 对肝糖异生及血糖起负调节作用, miRNA451a 与 Gyk 共同调节肝糖合成, Gyk 可逆转 miRNA451a 对肝糖异生的调控作用。糖尿病小鼠过表达 miRNA451a 或敲除 Gyk 可显著抑制肝糖异生, 减轻高血糖; 然而糖尿病小鼠肝组织 miRNA451a 表达的升高却是受到高血糖及高胰岛素血症的调节; 抑制 miRNA451a 的调节作用, 可显著升高肝糖异生基因的表达及加重高血糖, 推测肝脏 miRNA451a 的表达有助于降低血糖及改善胰岛素抵抗[12]。

Ywhaz 编码的蛋白属于 14-3-3 蛋白家族, 是一组高度保守的蛋白, 在细胞凋亡和细胞周期调控中起重要作用, 它既是糖尿病相关基因, 也是 miRNA-451a 的靶基因[26]。MAPK 通路是公认的糖尿病相关信号传导通路, 它可以促进炎症和纤维化反应, Ywhaz 可刺激苏氨酸/丝氨酸激酶 raf1 的活化, 使 MAPK 磷酸化, 引起细胞生长、分化、癌变[27] [28]。miRNA-451a 可以通过 mRNA 3'非翻译区(3'UTR)负调控 Ywhaz 的表达, 进而影响 Ywhaz/MAPK 信号传导通路, 下调 MAPK 信号通路关键蛋白 p-p38MAPK 和 p-MKK3 表达, 从而抑制高糖诱导的系膜细胞增殖[29]。因此, miRNA-451a 可能在 DKD 的发病中起保护作用, 大型多功能蛋白酶 7 (LMP7)是一种免疫蛋白酶体亚单位, 可以激活核因子- κ B (NF- κ B), 而 NF- κ B 的活化在 DKD 的进展中同样起着重要作用。Sun 等人[27]发现 miRNA-451a 过表达可以直接抑制 LMP7 的表达从而抑制 NF- κ B 的活化, 进而影响其与 DKD 相关的促炎症因子(如 TNF- α 、IL-18、MYD88、ICAM-1 等)启动子结合, 从而下调系膜细胞中促炎症因子的转录。进一步研究发现在 miRNA451a 调控 NF- κ B 活化的过程中, LMP7 是一个不可缺少的中间作用因子, 当 LMP7 活性被抑制的时候, 调节 miRNA451a 的表达并不能影响 NF- κ B 的活化。这些结果表明 miRNA451a 可以通过调控 LMP7/NF- κ B 通路在 DKD 进展中发挥作用[30]。

研究发现, 在糖尿病不同肾功能状态中, 尿及血浆 miRNA451a 的表达量也不一样, eGFR 越低, 尿中 miRNA451a 表达量越高而血浆中 miRNA451a 表达量越低[31]。由此推测, miRNA451a 表达减少, 抑制 NF- κ B 活化的作用减弱, 促进 IR, 加重了 DKD 病程的进展。

3) IR 与氧化应激互为因果, 线粒体功能障碍可导致炎症反应增强, 进而导致 IR, IR 反之亦可促进

氧化应激。

线粒体是一种存在于真核生物中的重要细胞器，是细胞内氧化磷酸化和合成 ATP 的主要场所，为细胞活动提供了能量，其功能的完整对机体的能源代谢具有重要的作用。线粒体主要功能是进行氧化磷酸化合成腺苷三磷酸(ATP)，调控活性氧类(Reactive Oxygen Species, ROS)物质依赖的胞内信号，参与细胞凋亡和自噬为生命活动提供能量[11]。

IR 与线粒体功能障碍密切相关，Mootha 等[32][33]通过基因芯片发现 2 型糖尿病患者及有糖尿病家族史的个体与正常个体相比，线粒体生成和氧化磷酸化通路均出现下调，并证实线粒体代谢调控氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR- γ)共激活因子 1a (PGC-1a)的改变是线粒体功能下降的主要原因，且线粒体遗传缺陷和引起的效应常发生在被诊断糖尿病之前。氧化应激水平的升高是导致 IR 和线粒体功能障碍的另一潜在机制[34]。ROS 生成和信号转导对细胞和线粒体功能至关重要。过多的 ROS 损伤线粒体蛋白、线粒体 DNA 和线粒体膜上脂类，从而引起线粒体损伤。过量 ROS 还可导致机体的慢性炎症，线粒体 ROS 通过激活核转录因子(NF- κ B)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、一氧化氮合酶(iNOS)和高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)等转录因子，共同调控炎症过程[35]。IR 与炎症密切相关，多种炎症因子，如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6 (IL-6)等在 IR 个体中显著增加[36]。同时 TNF- α 在 IR 中起着重要作用[37]，说明炎症是导致 IR 形成的重要原因。因此减少线粒体 ROS 含量，降低线粒体氧化应激损伤，可以有效预防及减轻 IR。还有研究[38]结果表明，线粒体功能亢进早于 IR 发生，抑制线粒体功能有助于改善机体糖代谢和有利于保持外周组织胰岛素敏感性，改善 IR。

IR 与氧化应激之间产生互为因果的恶性循环，IR 可引起氧化应激的增强，加重血管炎症反应及内皮细胞功能障碍，进而导致并加重肾功能障碍。在 2 型糖尿病人群中，氧化应激往往早于 IR 形成前已存在，然而，高血糖及高游离脂肪酸水平可加重氧化应激[39]，IR 增加自由基和 ROS 水平，ROS 反过来进一步损害胰岛素信号传到通路[40]。IR 个体，胰岛素抑制脂肪分解活性降低，血浆游离脂肪酸 FFA 增多，高 FFA 血症是导致机体氧化应激产生的主要原因[41]；高血糖状态下，糖基化终产物增加，促进 ROS 的产生[42]。反之，ROS 可通过激活蛋白激酶 C 通路，降低酪氨酸残基磷酸化程度，减弱胰岛素的作用，导致胰岛素抵抗；还可通过激活 NF- κ B 信号通路继而加重 IR [16]。

4. 总结和展望

综上所述，IR 与氧化应激互为因果恶性循环，氧化应激可加重 IR，IR 反之亦促进氧化应激。IR 与 ROS 在 DKD 的发生发展中有着举足轻重的调控作用，糖尿病动物模型肝脏 miRNA451a 表达量的升高可有效地减轻肝糖异生，增加胰岛素敏感性，对高血糖起到一定的缓解作用；而随着 DKD 病情的加重，血浆 miRNA451a 表达的减少。推测 miRNA451a 表达减少，一方面可能削弱了对 IR 的改善作用，另一方面，也减弱了对 NF- κ B 活化的抑制作用，抑炎作用相应减弱，氧化应激增强，继而加重 DKD 病程的进展。结合前期研究的发现，糖尿病患者血浆 miRNA451a 水平显著低于正常人，且 UACR 分期越高，miRNA451a 水平越低，因此我们推测，不同肾功能状态 miRNA451a 水平的差异反应的是机体胰岛素抵抗的程度。由此推测，miRNA451a 可通过抑制 NF- κ B 活化，缓解 IR，减轻肾脏细胞氧化应激。IR 与 ROS 互为影响且都参与 DKD 的发生发展，这些结果都将有望为 DKD 的机制研究带来新的方向，为糖尿病肾脏病的发病机制填补新的资料，期望为糖尿病肾脏病的治疗指明新的方向和治疗靶点。

基金项目

广东省医学科学技术研究基金项目(B2023138)；广州市科技计划项目(202201020566)；广州市市校联合资助基础研究项目(2024A03J0814)；暨南大学医学联合基金(MF220207)。

参考文献

- [1] Afkarian, M., Zelnick, L.R., Hall, Y.N., Heagerty, P.J., Tuttle, K., Weiss, N.S., *et al.* (2016) Clinical Manifestations of Kidney Disease among US Adults with Diabetes, 1988-2014. *JAMA*, **316**, 602-610. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10924>
- [2] de Boer, I.H. (2013) Kidney Disease and Related Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*, **37**, 24-30. <https://doi.org/10.2337/dc13-2113>
- [3] 魏倩, 张锦. 2型糖尿病肾病不同时期的胰岛素抵抗分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(1): 50-52.
- [4] 韩爽, 徐弘昭, 许钟镐. 胰岛素抵抗在糖尿病及糖尿病肾病进展中的作用[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 368-371.
- [5] 赵鹏鸣, 王俭勤, 梁耀军. 内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(2): 169-172.
- [6] Turner, N. and Heilbronn, L.K. (2008) Is Mitochondrial Dysfunction a Cause of Insulin Resistance? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **19**, 324-330. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.08.001>
- [7] 瞿华, 郑怡, 宫晓莉, 等. 线粒体功能障碍在糖尿病并发症发病机制及治疗中的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(2): 161-164.
- [8] Giacco, F. and Brownlee, M. (2010) Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Circulation Research*, **107**, 1058-1070. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.223545>
- [9] Do Nascimento, L.R. and Domingueti, C.P. (2019) MicroRNAs: New Biomarkers and Promising Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease. *Brazilian Journal of Nephrology*, **41**, 412-422. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0165>
- [10] Zhang, J., Li, S., Li, L., Li, M., Guo, C., Yao, J., *et al.* (2015) Exosome and Exosomal MicroRNA: Trafficking, Sorting, and Function. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, **13**, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2015.02.001>
- [11] 尹频, 贺勇, 查何, 等. miR-451 对肾小球系膜细胞增殖的抑制作用及其机制[J]. 中国生物制品学杂志, 2013, 26(12): 1748-1752.
- [12] Hur, W., Lee, J.H., Kim, S.W., Kim, J., Bae, S.H., Kim, M., *et al.* (2015) Downregulation of MicroRNA-451 in Non-Alcoholic Steatohepatitis Inhibits Fatty Acid-Induced Proinflammatory Cytokine Production through the AMPK/AKT Pathway. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **64**, 265-276. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.04.016>
- [13] Sankrityayan, H., Kulkarni, Y.A. and Gaikwad, A.B. (2019) Diabetic Nephropathy: The Regulatory Interplay between Epigenetics and MicroRNAs. *Pharmacological Research*, **141**, 574-585. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.01.043>
- [14] Mohan, A., Singh, R.S., Kumari, M., Garg, D., Upadhyay, A., Ecelbarger, C.M., *et al.* (2016) Urinary Exosomal MicroRNA-451-5p Is a Potential Early Biomarker of Diabetic Nephropathy in Rats. *PLOS ONE*, **11**, e0154055. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154055>
- [15] 张晶露, 邱琳, 雒晓春. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(8): 1623-1627.
- [16] Xiao, L., Zhu, X., Yang, S., Liu, F., Zhou, Z., Zhan, M., *et al.* (2014) Rap1 Ameliorates Renal Tubular Injury in Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, **63**, 1366-1380. <https://doi.org/10.2337/db13-1412>
- [17] 冯俊, 马屹莹, 陈朝威, 丁国华. 线粒体复合体在肾脏疾病中的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2020(3): 247-252.
- [18] Ayanga, B.A., Badal, S.S., Wang, Y., Galvan, D.L., Chang, B.H., Schumacker, P.T., *et al.* (2016) Dynamin-Related Protein 1 Deficiency Improves Mitochondrial Fitness and Protects against Progression of Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 2733-2747. <https://doi.org/10.1681/asn.2015101096>
- [19] Czajka, A. and Malik, A.N. (2016) Hyperglycemia Induced Damage to Mitochondrial Respiration in Renal Mesangial and Tubular Cells: Implications for Diabetic Nephropathy. *Redox Biology*, **10**, 100-107. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.09.007>
- [20] Ma, T., Zhu, J., Chen, X., Zha, D., Singhal, P.C. and Ding, G. (2013) High Glucose Induces Autophagy in Podocytes. *Experimental Cell Research*, **319**, 779-789. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2013.01.018>
- [21] Bitarte, N., Bandres, E., Boni, V., Zarate, R., Rodriguez, J., Gonzalez-Huarriz, M., *et al.* (2011) MicroRNA-451 Is Involved in the Self-Renewal, Tumorigenicity, and Chemoresistance of Colorectal Cancer Stem Cells. *Stem Cells*, **29**, 1661-1671. <https://doi.org/10.1002/stem.741>
- [22] Pan, X., Wang, R. and Wang, Z. (2013) The Potential Role of miR-451 in Cancer Diagnosis, Prognosis, and Therapy. *Molecular Cancer Therapeutics*, **12**, 1153-1162. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-12-0802>
- [23] Cao, J., Da, Y., Li, H., Peng, Y. and Hu, X. (2020) Upregulation of MicroRNA-451 Attenuates Myocardial I/R Injury by Suppressing HMGB1. *PLOS ONE*, **15**, e0235614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235614>
- [24] Bai, X., Geng, J., Zhou, Z., Tian, J. and Li, X. (2016) MicroRNA-130b Improves Renal Tubulointerstitial Fibrosis via Repression of Snail-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Diabetic Nephropathy. *Scientific Reports*, **6**, Article

- No. 20475. <https://doi.org/10.1038/srep20475>
- [25] Zhuo, S., Yang, M., Zhao, Y., Chen, X., Zhang, F., Li, N., *et al.* (2016) MicroRNA-451 Negatively Regulates Hepatic Glucose Production and Glucose Homeostasis by Targeting Glycerol Kinase-Mediated Gluconeogenesis. *Diabetes*, **65**, 3276-3288. <https://doi.org/10.2337/db16-0166>
- [26] Wang, W., Zhang, L., Wang, Y., Ding, Y., Chen, T., Wang, Y., *et al.* (2017) Involvement of miR-451 in Resistance to Paclitaxel by Regulating YWHAZ in Breast Cancer. *Cell Death & Disease*, **8**, e3071-e3071. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.460>
- [27] Karolina, D.S., Armugam, A., Tavintharan, S., Wong, M.T.K., Lim, S.C., Sum, C.F., *et al.* (2011) MicroRNA 144 Impairs Insulin Signaling by Inhibiting the Expression of Insulin Receptor Substrate 1 in Type 2 Diabetes Mellitus. *PLOS ONE*, **6**, e22839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022839>
- [28] Trajkovski, M., Hausser, J., Soutschek, J., Bhat, B., Akin, A., Zavolan, M., *et al.* (2011) MicroRNAs 103 and 107 Regulate Insulin Sensitivity. *Nature*, **474**, 649-653. <https://doi.org/10.1038/nature10112>
- [29] Liang, C., Gao, L., Liu, Y., Liu, Y., Yao, R., Li, Y., *et al.* (2019) MiR-451 Antagonist Protects against Cardiac Fibrosis in Streptozotocin-Induced Diabetic Mouse Heart. *Life Sciences*, **224**, 12-22. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.059>
- [30] Sun, Y., Peng, R., Peng, H., Liu, H., Wen, L., Wu, T., *et al.* (2016) miR-451 Suppresses the NF-kappaB-Mediated Proinflammatory Molecules Expression through Inhibiting LMP7 in Diabetic Nephropathy. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **433**, 75-86. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.06.004>
- [31] 孙艳. miR-451 通过 LMP7/NF-KappB 信号通路调控小鼠糖尿病肾病的机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [32] Mootha, V.K., Lindgren, C.M., Eriksson, K., Subramanian, A., Sihag, S., Lehar, J., *et al.* (2003) PGC-1 α -Responsive Genes Involved in Oxidative Phosphorylation Are Coordinately Downregulated in Human Diabetes. *Nature Genetics*, **34**, 267-273. <https://doi.org/10.1038/ng1180>
- [33] Patti, M.E., Butte, A.J., Crunkhorn, S., Cusi, K., Berria, R., Kashyap, S., *et al.* (2003) Coordinated Reduction of Genes of Oxidative Metabolism in Humans with Insulin Resistance and Diabetes: Potential Role of *PGC1* and *NRF1*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **100**, 8466-8471. <https://doi.org/10.1073/pnas.1032913100>
- [34] 张克交, 杨艳敏, 张彦栋, 等. 线粒体与胰岛素抵抗的关系研究进展[J]. 中国当代医药, 2019, 26(32): 16-19.
- [35] Quinlan, C.L., Perevoshchikova, I.V., Hey-Mogensen, M., Orr, A.L. and Brand, M.D. (2013) Sites of Reactive Oxygen Species Generation by Mitochondria Oxidizing Different Substrates. *Redox Biology*, **1**, 304-312. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.04.005>
- [36] Su, Y., Chiou, W., Chao, S., Lee, M., Chen, C. and Tsai, Y. (2011) Ligustilide Prevents LPS-Induced iNOS Expression in RAW 264.7 Macrophages by Preventing ROS Production and Down-Regulating the MAPK, NF- κ B and AP-1 Signaling Pathways. *International Immunopharmacology*, **11**, 1166-1172. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.03.014>
- [37] Phosat, C., Panprathip, P., Chumpathat, N., Prangthip, P., Chantratita, N., Soonthornworasiri, N., *et al.* (2017) Elevated C-Reactive Protein, Interleukin 6, Tumor Necrosis Factor Alpha and Glycemic Load Associated with Type 2 Diabetes Mellitus in Rural Thais: A Cross-Sectional Study. *BMC Endocrine Disorders*, **17**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0189-z>
- [38] 徐海波, 闫晓光, 钟威. 新诊断 2 型糖尿病患者血清 Nesfatin-1 α 肿瘤坏死因子- α 水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(1): 45-48.
- [39] Zhang, Y. and Ye, J. (2012) Mitochondrial Inhibitor as a New Class of Insulin Sensitizer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2**, 341-349. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2012.06.010>
- [40] T. Barry Levine Arlene Bradley Levine. 代谢综合征与心血管疾病[M]. 张华, 张代富, 译. 北京: 人民出版社, 2010: 28-29.
- [41] 黄宇理, 包宗明. 冠心病患者血浆 8-表氧-前列腺素 F_{2 α} 和胰岛素抵抗的变化及临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2011, 3(2): 121-123.
- [42] Steinberg, H.O., Paradisi, G., Hook, G., Crowder, K., Cronin, J. and Baron, A.D. (2000) Free Fatty Acid Elevation Impairs Insulin-Mediated Vasodilation and Nitric Oxide Production. *Diabetes*, **49**, 1231-1238. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.7.1231>