

运动调节 miRNA 改善 2 型糖尿病的机制研究进展

刘祖辉¹, 钟远鸣¹, 傅钰², 王倩²

(1. 福建师范大学体育科学学院, 福建 福州 350117; 2. 福建师范大学生命科学学院, 福建 福州 350117)

摘要: 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes, T2D) 是一种以胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 和胰岛 β 细胞功能缺陷为特征的慢性代谢疾病。T2D 的主要诱发因素十分复杂, 包括营养过剩引起的肥胖、家族史遗传和久坐不动的生活方式。已有临床证据表明, T2D 的发生与治疗不当会导致严重的并发症, 例如心脏病、中风、肾衰竭、失明和神经损伤。运动通过促进机体葡萄糖代谢、降低胆固醇水平和改善胰岛素敏感性, 有利于 T2D 的治疗, 但其相关分子机制仍不明确。MicroRNA (miRNA) 是一种非编码 RNA, 能够调控细胞发育、调节组织代谢并参与机体炎症反应。运动可以通过调节肌肉组织或体液中的 miRNA 调控相关靶基因的表达, 进而参与机体的能量代谢过程, 最终改善 T2D 的病症发生与发展。近年来, 已有大量文章揭示运动通过调节机体内环境 miRNA 水平进而调控相应信号通路和基因表达, 可预防或缓解 T2D 病症。结论: 运动可以导致体内的 miRNA 水平发生显著变化, 从而在控制 IR、脂毒性、氧化应激和炎症发生等方面控制 T2D 的发生与发展。

关键词: 2 型糖尿病; 运动; miRNA; 胰岛素抵抗; 脂毒性; 氧化应激; 炎症反应

中图分类号: G 804.7

文献标识码: A

文章编号: 1007-7413(2022)03-0055-07

Research Progress on the Mechanism of Exercise Regulating miRNA to Improve Type 2 Diabetes

LIU Zu-hui¹, ZHONG Yuan-ming¹, FU Yu², WANG Qian²

(1. School of Physical Education and Sport Science, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China;

2. College of Life Sciences, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China)

Abstract: Type 2 diabetes (T2D) is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance (IR) and the dysfunction of pancreatic β cell. The main risk factors of T2D are complex, including obesity caused by over nutrition, family history and sedentary lifestyle. Clinical evidence has shown that the occurrence and treatment of T2D can lead to serious complications, such as heart disease, stroke, renal failure, blindness and nerve injury. Exercise is beneficial to the treatment of T2D by promoting glucose metabolism, reducing cholesterol level and improving insulin sensitivity, but its molecular mechanisms are still unclear. MicroRNA (miRNA) is a non-coding RNA, which can regulate cell development, regulate tissue metabolism and involve in inflammatory response. Exercise can regulate the expression of related target genes by regulating miRNA in muscle tissue or body fluid, and then participate in the process of energy metabolism, ultimately improve the occurrence and development of T2D. Recently, accumulating studies have revealed that exercise can prevent or alleviate T2D by regulating the miRNA level in the body and then regulating the corresponding signaling pathways and gene expression. Conclusion: exercise can significantly change the level of miRNA *in vivo*, thus delay the occurrence and development of T2D in IR, lipid toxicity, oxidative stress and inflammation.

Key words: type 2 diabetes; exercise; miRNA; insulin resistance; lipid toxicity; oxidative stress; inflammatory reaction

糖尿病是胰岛素分泌缺陷或胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 导致的一种以高血糖症为特征的慢性代谢性疾病^[1]。2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes, T2D) 是糖尿病的一种亚型病症, 其以 IR 和胰腺 β 细胞功能缺陷

为主要特征, 约占糖尿病发病率的 90 % ~ 95 %^[2]。近年来, T2D 的流行与发展在世界范围内呈现迅速增长的趋势, 预计到 2030 年, T2D 患病人数将增至 5.52 亿。^[3] 80 % 的 T2D 患者超重或肥胖, 其中伴随产生的

收稿日期: 2021-09-30

基金项目: 福建省社科基金项目 (FJ2019B050)

第一作者简介: 刘祖辉 (1973—), 男, 福建宁德人, 教授, 博士。研究方向: 体育科学。

心血管疾病、行动障碍、肾衰竭、视力障碍和周围神经病变等多种并发症,是导致患者死亡的主要原因^[4]。现有研究表明,IR 使机体出现糖、脂、蛋白代谢损伤,进而导致肌肉细胞受损,最终引起患者肌肉力量丧失。^[5]而运动除了能控制血糖外,还能够提高有氧能力、肌肉力量和内皮功能,因此运动训练被认为是预防和治疗 T2D 的方式之一。^[1]肥胖个体定制的锻炼计划能够有效且健康的减重,对 T2D 具有临床疗效。^[6]研究表明,体重减轻能以剂量依赖性方式减轻 T2D 的症状,当体重减轻约 15 kg,可缓解约 80 % T2D 患者的临床病症。^[6]然而,运动如何预防和治疗 T2D 的机制仍不明确。MicroRNA (miRNA) 是一类单链非编码小 RNA,它通过与靶 mRNA 的 3' - 非翻译区 (3' - UTR) 结合抑制 mRNA 翻译或促进 mRNA 降解,从而在转录后水平调节基因表达。^[7]近年来,一系列研究发现,运动能够调节 T2D 患者体内 miRNA,进而参与 T2D 病症的预防和治疗。^[8-10]本文将从 IR、脂毒性、氧化应激和炎症发生等方面探讨运动介导 miRNA 改善 T2D 症状的机制。

1 T2D 的发病机理

T2D 是一种以机体胰岛素利用率低下为主要特征的复杂代谢性疾病。T2D 是遗传因素和后天因素共同作用的结果,其中后天因素主要指高能量的饮食方式以及久坐的生活方式。临床上,T2D 患者的病理症状表现为内脏肥胖、异位脂肪沉积、肌肉消瘦等。^[11]T2D 的主要病理因素包括 IR、脂毒性、氧化应激和炎症反应。^[12]

IR 病症状态下,细胞对胰岛素的敏感性和利用率降低,其吸收和储存葡萄糖和甘油三酯的能力受损,导致血液中葡萄糖和甘油三酯含量上升,从而引起 T2D 的发生。^[13-14]其中,miRNA 被证明通过调控胰岛素信号通路中各种重要蛋白成分参与 IR 的病理进程发展,包括胰岛素生长因子 - 1 (Insulin-like growth factor, IGF - 1) 和它的受体 IGF - 1R、胰岛素受体底物 (Insulin receptor substrate, IRS) 蛋白、磷脂酰肌醇 3 激酶 (Phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)、AKT/蛋白激酶 B (Protein kinase B, PKB) 和葡萄糖转运蛋白 4 (Glucose transporter, GLUT4)。^[10]Ryu 等人发现,miR - 126 通过降低其靶标 IRS - 1 导致 IR。^[15]在脂肪组织和内皮细胞中,miR - 320 通过调节 IGF - 1 和 IGF - 1R 促进 IR。^[16]此外,小鼠肝脏中 miR - 21

水平升高与 FOXO1 蛋白水平下降和肝胰岛素敏感性升高有关。^[17]研究表明,肥胖是导致患者 IR 的主要因素,由于身体脂肪分布的不同,个体的胰岛素敏感性存在显著差异。^[18-19]其中,未酯化脂肪酸 (Non - esterified fatty acids, NEFAs) 被证明在 T2D 患者血清中大量上升,其脂毒性是诱导 IR 的关键因素。^[20]在 IR 的脂肪细胞中,miR - 21 显著下调,而 miR - 21 的过表达会增加胰岛素诱导的 AKT (Ser473)、GSK3 β (Ser9) 磷酸化和 GLUT4 的转运,从而降低 PTEN 蛋白的表达,导致胰岛素刺激的葡萄糖摄取增强。^[21]此外,miR - 21 拮抗剂通过上调 TIMP3 的表达水平来改善链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 诱导的 T2D 大鼠的 IR 和脂质代谢紊乱。^[22]

胰腺 β 细胞受损时,机体将出现糖耐受失调和空腹血糖升高,最终发展为 T2D。^[23]胰腺 β 细胞缺陷包括 β 细胞增殖、发育缺陷以及胰岛素产生和分泌异常,葡萄糖代谢和胰岛素产生延迟均会导致胰腺 β 细胞缺陷。^[24]与非糖尿病患者相比,miR - 124a 在 T2D 患者中过表达并负调节胰岛素分泌。胰岛中的 miR - 124a 沉默,导致参与 β 细胞功能的预测靶基因的表达增加。^[25]miR - 124a2 通过靶向 Foxa2 参与胰腺发育、葡萄糖代谢和胰岛素分泌。^[26]此外,T2D 的发生还与氧化应激和炎症反应有关。研究表明,T2D 患者的胰岛白介素 - 1 β (interleukin - 1 β , IL - 1 β) 的表达增加,其参与胰腺 β 细胞损伤,而肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor - α , TNF - α) 是外周 IR 发生的关键分子。^[27]miR - 1 过表达会伴随着较高的 ROS 水平,miR - 1 通过转录后抑制 SOD1、Gclc 和 G6PD 的表达,从而有助于增加 ROS 水平和小鼠心脏的氧化应激敏感性。^[28]胰岛素也可降低 miR - 1 的表达,并在氧化应激下对 miR - 1 诱导的损伤产生明显的保护作用。^[29]miR - 21 在炎症的消退中起关键作用,它的表达与 IL - 6、IL - 8、IL - 10、IL - 12a 和 NOS2a 相关,因此 miR - 21 是巨噬细胞抗炎反应的关键介质。^[30]Frederick J Sheedy 等人发现抑制白细胞中的 miR - 21 将促进炎症。^[31]此外,沉默 PTEN 和 GSK3 β 诱导的 miR - 21 抑制了脂多糖诱导的炎症反应。^[32]在临床诊断方面,Ying - Zhi Liang 等人发现 miR - 148b、miR - 223、miR - 130a、miR - 19a、miR - 26b 和 miR - 27b 可作为 T2D 的潜在血液循环生物标志物,miR - 146a 和 miR - 21 可作为 T2D 的潜在组织生物标志物。^[8]

2 运动对 T2D 的影响

长期以来,运动训练被认为是治疗糖尿病的重要非药物手段。临床实验已证明运动可改善胰岛素敏感性并有利于血糖控制。^[33]一方面,除了加快能量消耗以逆转肥胖相关的 T2D 病症,运动还能短期内通过加强非胰岛素依赖的葡萄糖转化促进胰岛素的效能。^[34]另一方面,体育锻炼还是一种天然的强抗炎和改善新陈代谢的策略。^[35]在过去 30 年内,阻力训练已被认为是 T2D 患者一种有效的运动训练选择,包括利用自体重、重力器械或弹性阻力带,其可通过增加肌肉质量从而改善其血糖摄取能力。^[35]在阻力训练的研究评估中,其可改善 T2D 患者的身体力量、骨密度、血压、血脂、心血管健康、胰岛素敏感性和肌肉质量方面的 10 % ~ 15 %。^[36]有氧运动主要指连续且有节奏的大肌肉群运动,包括散步、慢跑和骑行等。目前,有氧运动是公认的可改善糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 的方法,其对减重、增强脂质和脂蛋白代谢具有重要作用。^[37]此外,Meta 分析数据表明,通过与静坐对照组患者相比,有氧运动改善了 T2D 患者血糖控制、胰岛素敏感性、氧化能力和相关代谢参数。^[38]有趣的是,许多研究已经揭示有氧运动和阻力训练的结合比单独一种训练方式更有效。^[39]其中,Cuff 等人评估了 28 名绝经后的 T2D 女性患者,以探究联合训练方案是否能改善胰岛素敏感性且优于单独运动。在 16 周的联合训练后,患病组相比对照组,其体内胰岛素介导的葡萄糖吸收明显得到改善,反映出更优的胰岛素敏感性。^[40]虽然运动对 T2D 的治疗与预防已有相当多的研究报道,运动训练改善 T2D 症状的相关分子机制仍不明确。近年来,一系列研究证据表明 miRNA 通过调节基因转录后表达间接调控 T2D 相关的信号通路,参与 T2D 的病症发展与恢复。运动被证明可通过改变 miRNA 水平调控机体 IR、脂毒性、氧化应激和炎症反应等,从而改善 T2D 病症。随着研究的进展,运动参与 T2D 恢复分子机制的研究重点也逐渐从原有的生物大分子相关的信号通路水平转向 miRNA 水平。

3 运动通过改变 miRNA 水平改善 T2D 的可能机制

3.1 运动相关的 miRNA

定期运动是改善 T2D 的有效方法之一。miRNA

被认为是其中的关键,但并非所有 miRNA 均会在运动过后发生显著变化,表 1 为不同运动后 miRNA 的变化情况。

表 1 不同运动后 miRNA 的表达变化

miRNA	运动类型	表达量变化	参考文献
miR - 124a	有氧运动	上调	[41]
miR - 1	耐力训练	上调	[42]
miR - 1	阻力训练	下调	[43]
miR - 23a	阻力训练	下调	[44]
miR - 15a	举重	上调	[45]
miR - 15b	耐力训练	下调	[46]
miR - 107	阻力训练	下调	[47]
miR - 378	阻力运动	下调	[44]
miR - 146a	阻力运动	上调	[48]
miR - 21	急性运动训练	上调	[49]
miR - 21	运动训练	下调	[50]
miR - 21 - 5p	阻力运动	上调	[51]
miR - 26b	耐力训练	下调	[46]
miR - 27b - 3p	阻力运动	下调	[47]
miR - 9	耐力训练	下调	[42]
miR - 29b	耐力训练	下调	[46]
miR - 802	锻炼	下调	[51]
miR - 181a	耐力训练	上调	[42]
miR - 144	耐力训练	下调	[46]
miR - 126	举重	下调	[45]
miR - 107	阻力运动	下调	[47]
miR - 494	阻力运动	下调	[51]
miR - 133b	阻力运动	下调	[47]
miR - 133	耐力训练	下调	[46]
miR - 320a	阻力运动	下调	[51]
miR - 155	有氧运动	下调	[52]

3.2 运动通过调节 IR 相关的 miRNA 改善 T2D

IR 是指细胞对胰岛素的敏感性和反应性降低的症状^[53],其中胰岛素信号传导失调是引起 IR 的主要因素。阻力运动会导致 miR - 320a 的下调。^[16]研究表明,举重运动可通过下调 miR - 126 靶向调控 IRS - 1,进而调控 IR 引起的线粒体失调,从而缓解 T2D 的进

展。^[15]在胰岛素介导的葡萄糖摄取中,发挥重要作用的 PI3K 异二聚体由一个调节亚基和一个催化亚基组成,调控亚基包含 p85a、p85p、p55a、p50a 或 p55y,催化亚基包含 p110a。研究表明,运动可通过调控 miR-320 水平控制 PI3K-p85a 亚基表达,或通过 miR-126 调控 p85p,通过 miR-29 控制脂肪组织和骨骼肌中 p85a 的表达,从而调节机体对葡萄糖的摄取。^[16,54,55]Kruppel-like 转录因子 15 (KLF15) 能够调节骨骼肌和脂肪细胞的 GLUT4,miR-133 通过靶向 KLF15 调节 GLUT4 的表达,并参与细胞的代谢控制。过表达 miR-133 会降低 GLUT4 的表达,并减少心肌细胞中胰岛素介导的葡萄糖摄取。运动会导致 miR-133 下调从而可能增加细胞对葡萄糖的摄取。^[56]此外,miR-29b 的上调导致了 SPARC 蛋白水平、GLUT4 水平的表达降低,从而影响了 3T3-L1 脂肪细胞的葡萄糖摄取,引起 IR,而运动能够下调 miR-29b 从而改善。IR^[57]

3.3 运动通过调节脂毒性相关的 miRNA 改善 T2D

脂质在非脂肪组织中积累的有害作用被称为脂毒性。脂质堆积造成的肥胖是 T2D 的关键危险因素,其会降低周围组织的胰岛素敏感性。已有研究表明,miRNA 参与调节脂质合成、脂肪酸氧化以及脂蛋白形成和分泌。

miR-21 能够靶向脂肪酸结合蛋白 7 (Fatty acid binding proteins, FABP7) 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (Insulin-like growth factor binding proteins, IGFBP3),从而调节体内脂肪含量。^[58-59]跑步运动可以降低体内的 miR-21,而 miR-21 的下调会减少脂肪变性、炎症和脂肪细胞凋亡,该过程通过 miR-21/PPAR α 轴发挥作用。^[60]阻力运动会引起 miR-21-5p 上调,而 miR-21-5p 的过表达减弱 H9C2 细胞中的脂质含量和脂质过氧化作用,这可能是通过减少细胞脂质的摄取和利用,使细胞代谢向糖酵解途径转化。^[61]A Sabag 等人发现,运动可有效减少内脏脂肪,改善糖脂代谢和胰岛素敏感性并恢复 β 细胞功能。^[62]

3.4 运动通过调节氧化应激相关的 miRNA 改善 T2D

氧化应激是指细胞内活性氧 (Reactive oxygen, ROS) 水平升高,ROS 水平失衡会引起慢性炎症从而导致多种疾病的发生。^[63]H9c2 细胞的体外实验证明,miR-21 模拟物通过降低 ROS 水平并增加 NO 的产生从而抑制由棕榈酸酯引发的心肌肥大。进一步

研究表明,miR-21 在体外和体内直接靶向凝溶胶蛋白 (Gelsolin, GSN),并通过下调 GSN 表达,预防糖尿病性心脏病引起的舒张功能障碍。另一项研究表明,miR-21 通过与程序性死亡因子相互作用,保护肌细胞免受 H₂O₂ 诱导的损伤和血管平滑肌细胞凋亡。^[64]

Xin Yin 等人发现,大鼠在进行上下坡跑步后,其腓肠肌中的 miR-1 水平显著降低,因此运动可能通过下调 miRNA 以改善细胞的氧化应激作用。^[65]此外,运动可造成 miR-23a 水平显著下降,Jingjing Du 等人发现在 Dox 诱导的细胞模型中,增加的 miR-23a 促进了线粒体损伤,进一步研究发现抑制 miR-23a 可以减轻心肌细胞的损伤,从而抑制线粒体依赖性细胞凋亡,该作用与 PGC-1 α /p-Drp1 信号通路有关。^[66]

3.5 运动通过调节炎症相关的 miRNA 改善 T2D

流行病学研究表明炎症生物标志物与 T2D 的发生和并发症之间存在关联,炎症反应可能通过引起 IR 而促进 T2D 的病症,并且在高血糖症的存在下炎症反应会加剧,从而促进了糖尿病的长期并发症的发生。^[67]

miR-124a 的表达与 IL-10 和转化生长因子 β (Transforming growth factor, TGF- β) 的表达呈正相关,与干扰素 (Interferon, IFN- γ) 的表达呈负相关。^[68]Palanikumar Manoharan 等人发现,miR-124a 水平降低与 KLF2 缺陷型巨噬细胞中促炎介质表达的增加有关。^[69]miR-124a 通过靶向 PIK3/NF- κ B 途径抑制类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞的增殖和炎症。而在神经性疼痛中,miR-124a 通过靶向去乙酰化酶 1 (SIRT1) 导致 CD4(+) T 细胞分化偏向调节性 T 细胞,从而限制了诱发疼痛的炎症。

Saloua Dimassi 等人在肥胖女性中进行了长达八周的有氧训练,发现有氧训练可通过上调 miR-124a 调控 TNF α 和 IF-6 水平,从而降低机体炎症水平。^[41]此外,运动可调节急性和慢性炎症,运动过后肌肉通过 Nrf2 信号传导激活细胞防御和抗炎途径。人体的力学研究表明,运动引起 IL-6 和 IL-10 显著增加,并通过抑制 TNF- α 和刺激 IL-1Ra 发挥直接的抗炎作用,从而限制 IL-1 β 信号传导,且 IL-6 对葡萄糖和脂质代谢存在直接影响。^[27]

4 总结与展望

T2D 与 IR、脂毒性、氧化应激和慢性炎症反应密

切相关,近年来,多项研究证据表明 miRNA 参与 T2D 的发展与恢复。多种运动的结合可降低患者体内的脂肪水平,从而显著改善糖尿病症状。miRNA 可靶向和调节多种 mRNA,从而参与多种生物学过程,例如胰岛素的产生和分泌、葡萄糖代谢、氧化应激、脂质代谢、胰岛 β 细胞的增殖和分化。运动可以导致体内的 miRNA 水平发生显著变化,从而改变多种 T2D 相关的下游信号通路。因此,运动改善 T2D 的过程中 miRNA 发挥着重要作用。但目前仍有许多问题待明确:(1)已有大量研究深入探讨了在 IR、炎症反应和氧化应激等过程中发挥作用的信号通路,但与运动介导 miRNA 改善 T2D 相关的信号通路仍缺乏相应的研究。(2)不同的运动方式可能会导致同一种 miRNA 的水平发生相反的变化,如何选择改变 miRNA 水平的最佳运动方式,从而使 miRNA 更有效地改善代谢和降低炎症反应?(3)miRNA 具有极广泛的生物学功能,运动调节的 miRNA 是否可通过影响内质网应激、血管生成、骨骼肌发生等过程改善 T2D?

参考文献

- [1] MOTAHARI-TABARI N, AHMAD SHIRVANI M, SHIRZAD EAM, et al. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial [J]. Glob J Health Sci, 2014, 7: 115-21.
- [2] YESIL Y. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2010, 33 (Suppl 1): S62-S69.
- [3] AUNE D, NORAT T, LEITZMANN M, et al. Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis [J]. Eur J Epidemiol, 2015, 30: 529-42.
- [4] COLBERG SR, SIGAL RJ, FERNHALL B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary [J]. Diabetes Care, 2010, 33: 2692-6.
- [5] KALYANI RR, METTER EJ, EGAN J, et al. Hyperglycemia predicts persistently lower muscle strength with aging [J]. Diabetes Care, 2015, 38: 82-90.
- [6] MAGKOS F, HJORTH MF, ASTRUP A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16: 545-55.
- [7] AMBROS V. The functions of animal microRNAs [J]. Nature, 2004, 431: 350-5.
- [8] LIANG YZ, LI JJ, XIAO HB, et al. Identification of stress-related microRNA biomarkers in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. J Diabetes, 2020, 12: 633-44.
- [9] ZAMPETAKI A, KIECHL S, DROZDOV I, et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes [J]. Circ Res, 2010, 107: 810-7.
- [10] CHAKRABORTY C, DOSS CG, BANDYOPADHYAY S, et al. Influence of miRNA in insulin signaling pathway and insulin resistance: micro-molecules with a major role in type-2 diabetes [J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2014, 5: 697-712.
- [11] KOLB H, MARTIN S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes [J]. BMC Med, 2017, 15: 131.
- [12] DONATH MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13: 465-76.
- [13] MISRA A, ALAPPAN NK, VIKRAM NK, et al. Effect of supervised progressive resistance-exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2008, 31: 1282-7.
- [14] WAY KL, HACKETT DA, BAKER MK, et al. The Effect of Regular Exercise on Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Diabetes Metab J, 2016, 40: 253-71.
- [15] RYU HS, PARK SY, MA D, et al. The induction of microRNA targeting IRS-1 is involved in the development of insulin resistance under conditions of mitochondrial dysfunction in hepatocytes [J]. PLoS One, 2011, 6: e17343.
- [16] LING HY, OU HS, FENG SD, et al. CHANGES IN microRNA (miR) profile and effects of miR-320 in insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2009, 36: e32-9.
- [17] LUO A, YAN H, LIANG J, et al. MicroRNA-21 regulates hepatic glucose metabolism by targeting FOXO1 [J]. Gene, 2017, 627: 194-201.
- [18] CNOP M, LANDCHILD MJ, VIDAL J, et al. The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments [J]. Diabetes, 2002, 51: 1005-15.
- [19] KAHN SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2003, 46: 3-19.
- [20] RODEN M, PRICE TB, PERSEGHIN G, et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans [J]. J Clin Invest, 1996, 97: 2859-65.
- [21] LING HY, HU B, HU XB, et al. MiRNA-21 reverses high

- glucose and high insulin induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes through targeting phosphatase and tensin homologue[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120:553-9.
- [22] WANG Y, YANG L-Z, YANG D-G, et al. MiR-21 antagonism improves insulin resistance and lipid metabolism disorder in streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus rats[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9:394-404.
- [23] KAHN SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86:4047-58.
- [24] CHRISTENSEN AA, GANNON M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19:81.
- [25] SEBASTIANI G, PO A, MIELE E, et al. MicroRNA-124a is hyperexpressed in type 2 diabetic human pancreatic islets and negatively regulates insulin secretion[J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52:523-30.
- [26] BAROUKH N, RAVIER MA, LODER MK, et al. MicroRNA-124a regulates Foxa2 expression and intracellular signaling in pancreatic beta-cell lines[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282:19575-88.
- [27] KARSTOFT K, PEDERSEN BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation[J]. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94:146-50.
- [28] WANG L, YUAN Y, LI J, et al. MicroRNA-1 aggravates cardiac oxidative stress by post-transcriptional modification of the antioxidant network[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2015, 20:411-20.
- [29] CHEN T, DING G, JIN Z, et al. Insulin ameliorates miR-1-induced injury in H9c2 cells under oxidative stress via Akt activation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 369:167-74.
- [30] SCHETTER AJ, NGUYEN GH, BOWMAN ED, et al. Association of inflammation-related and microRNA gene expression with cancer-specific mortality of colon adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15:5878-87.
- [31] SHEEDY FJ. Turning 21: Induction of miR-21 as a Key Switch in the Inflammatory Response[J]. *Front Immunol*, 2015, 6:19.
- [32] DAS A, GANESH K, KHANNA S, et al. Engulfment of apoptotic cells by macrophages: a role of microRNA-21 in the resolution of wound inflammation[J]. *J Immunol*, 2014, 192:1120-9.
- [33] GARCIA-HERMOSO A, SAAVEDRA JM, ESCALANTE Y, et al. Endocrinology and Adolescence: aerobic exercise reduces insulin resistance markers in obese youth: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 171:R163-71.
- [34] WINNICK JJ, SHERMAN WM, HABASH DL, et al. Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:771-8.
- [35] SNOWLING NJ, HOPKINS WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29:2518-27.
- [36] GORDON BA, BENSON AC, BIRD SR, et al. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83:157-75.
- [37] ZANUSO S, JIMENEZ A, PUGLIESE G, et al. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence[J]. *Acta Diabetol*, 2010, 47:15-22.
- [38] BOULE NG, KENNY GP, HADDAD E, et al. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2003, 46:1071-81.
- [39] SAMPATH KUMAR A, MAIYA AG, SHASTRY BA, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(2):98-103.
- [40] CUFF DJ, MENEILLY GS, MARTIN A, et al. Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26:2977-82.
- [41] DIMASSI S, KARKENI E, LAURANT P, et al. Microparticle miRNAs as Biomarkers of Vascular Function and Inflammation Response to Aerobic Exercise in Obesity? [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2018, 26:1584-93.
- [42] RUSSELL AP, LAMON S, BOON H, et al. Regulation of miRNAs in human skeletal muscle following acute endurance exercise and short-term endurance training[J]. *J Physiol*, 2013, 591:4637-53.
- [43] MUELLER M, BREIL FA, LURMAN G, et al. Different molecular and structural adaptations with eccentric and conventional strength training in elderly men and women[J]. *Gerontology*, 2011, 57:528-38.
- [44] D'SOUZA RF, MARKWORTH JF, AASEN KMM, et al. Acute resistance exercise modulates microRNA expression profiles: Combined tissue and circulatory targeted analyses[J]. *PLoS One*, 2017, 12:e0181594.
- [45] D'SOUZA RF, BJORNSEN T, ZENG N, et al. MicroRNAs in Muscle: Characterizing the Powerlifter Phenotype[J]. *Front Physiol*, 2017, 8:383.
- [46] KELLER P, VOLLAARD NB, GUSTAFSSON T, et al. A transcriptional map of the impact of endurance exercise

- training on skeletal muscle phenotype [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2011, 110:46-59.
- [47] RIVAS DA, LESSARD SJ, RICE NP, et al. Diminished skeletal muscle microRNA expression with aging is associated with attenuated muscle plasticity and inhibition of IGF-1 signaling [J]. *FASEB J*, 2014, 28:4133-47.
- [48] KANGAS R, TORMAKANGAS T, HEINONEN A, et al. Declining Physical Performance Associates with Serum FasL, miR-21, and miR-146a in Aging Sprinters [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:8468469.
- [49] ZHOU Q, SHI C, LV Y, et al. Circulating microRNAs in Response to Exercise Training in Healthy Adults [J]. *Front Genet*, 2020, 11:256.
- [50] RIEDEL S, RADZANOWSKI S, BOWEN TS, et al. Exercise training improves high-density lipoprotein-mediated transcription of proangiogenic microRNA in endothelial cells [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22:899-903.
- [51] OGASAWARA R, AKIMOTO T, UMEMO T, et al. MicroRNA expression profiling in skeletal muscle reveals different regulatory patterns in high and low responders to resistance training [J]. *Physiol Genomics*, 2016, 48:320-4.
- [52] WU XD, ZENG K, LIU WL, et al. Effect of Aerobic Exercise on miRNA-TLR4 Signaling in Atherosclerosis [J]. *Int J Sports Med*, 2014, 35:344-50.
- [53] GUTCH M, KUMAR S, RAZI SM, et al. Assessment of insulin sensitivity/resistance [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015, 19:160-4.
- [54] GUO C, SAH JF, BEARD L, et al. The noncoding RNA, miR-126, suppresses the growth of neoplastic cells by targeting phosphatidylinositol 3-kinase signaling and is frequently lost in colon cancers [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47:939-46.
- [55] PARK SY, LEE JH, HA M, et al. miR-29 miRNAs activate p53 by targeting p85 alpha and CDC42 [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2009, 16:23-9.
- [56] HORIE T, ONO K, NISHI H, et al. MicroRNA-133 regulates the expression of GLUT4 by targeting KLF15 and is involved in metabolic control in cardiac myocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 389:315-20.
- [57] SHEN Y, ZHAO Y, YUAN L, et al. SPARC is over-expressed in adipose tissues of diet-induced obese rats and causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Acta Histochem*, 2014, 116:158-66.
- [58] AHN J, LEE H, JUNG CH, et al. Lycopene inhibits hepatic steatosis via microRNA-21-induced downregulation of fatty acid-binding protein 7 in mice fed a high-fat diet [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56:1665-74.
- [59] YANG CH, YUE J, PFEFFER SR, et al. MicroRNA-21 promotes glioblastoma tumorigenesis by down-regulating insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP3) [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289:25079-87.
- [60] RODRIGUES PM, AFONSO MB, SIMÃO AL, et al. miR-21 ablation and obeticholic acid ameliorate nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Cell Death & Disease*, 2017, 8:e2748.
- [61] NASCI VL, CHUPPA S, GRISWOLD L, et al. miR-21-5p regulates mitochondrial respiration and lipid content in H9C2 cells [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 316:H710-H21.
- [62] SABAG A, WAY KL, KEATING SE, et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43:195-210.
- [63] EBRAHIMI SO, REIISI S, SHAREEF S. miRNAs, oxidative stress, and cancer: A comprehensive and updated review [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235:8812-25.
- [64] DAI B, LI H, FAN J, et al. MiR-21 protected against diabetic cardiomyopathy induced diastolic dysfunction by targeting gelsolin [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17:123.
- [65] YIN X, ZHAO Y, ZHENG YL, et al. Time-Course Responses of Muscle-Specific MicroRNAs Following Acute Uphill or Downhill Exercise in Sprague-Dawley Rats [J]. *Front Physiol*, 2019, 10:1275.
- [66] DU J, HANG P, PAN Y, et al. Inhibition of miR-23a attenuates doxorubicin-induced mitochondria-dependent cardiomyocyte apoptosis by targeting the PGC-1 α /Drp1 pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 369:73-81.
- [67] LONTCHI-YIMAGOU E, SOBNOWI E, MATSHA TE, et al. Diabetes mellitus and inflammation [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13:435-44.
- [68] ZHAO W, LIU C, SHI C, et al. Role of miR-124a in T cell activation and immunity in AIDS patients [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14:4807-12.
- [69] MANOHARAN P, BASFORD JE, PILCHER-ROBERTS R, et al. Reduced levels of microRNAs miR-124a and miR-150 are associated with increased proinflammatory mediator expression in Krüppel-like factor 2 (KLF2)-deficient macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289:31638-46.

[责任编辑 江国平]