



微RNA在血脂异常研究中的进展

李圆梦, 李乃适*, 赵维纲

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 北京 100730

* 联系人, E-mail: LNS@medmail.com.cn

收稿日期: 2020-04-09; 接受日期: 2020-05-27; 网络版发表日期: 2020-07-28

人力资源和社会保障部2014年度留学人员科技活动项目择优资助项目(重点类)和国家“十三五”重大新药创制专项子课题“创新药物临床评价示范性平台建设”(批准号: 2019ZX09734001-002)资助

摘要 近年来, 有关血脂异常相关微RNA(microRNA, miRNA)的研究表明, 部分血脂异常伴有特征性的循环miRNA(包括循环外泌体miRNA)表达谱; 另一方面, 组织细胞中的miRNA可通过胆固醇逆向转运通路、低密度脂蛋白受体表达通路等多种机制调控血脂水平. 因此, miRNA有潜力成为血脂异常精准诊断的生物标志物, 并有望为血脂异常提供新的治疗靶点. 本文综述了该领域的最新进展.

关键词 微RNA, 外泌体, 血脂异常, 精准医学

血脂异常可导致动脉粥样硬化, 继而造成冠状动脉粥样硬化性心脏病和脑卒中等并发症^[1]. 同时, 有研究表明, 部分组分的血脂异常与胰岛素抵抗、 β 细胞功能下降有一定关系^[2,3], 可能是2型糖尿病的致病机制之一. 他汀类药物对血脂异常的治疗有效改善了心血管疾病的结局^[4], 但仍存在心血管疾病残留风险的问题^[5]. 随着认知水平的提高, 目前临床常用的血脂异常生物标志物甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)已经不能完全满足临床需求, 如LDL-C由大小和密度不同的几个亚型组成, 包括低密度较大颗粒、中间密度和小而密的LDL-C(small dense LDL-C, sdLDL-C)(相比其他亚型, sdLDL-C导致动脉粥样硬化的潜力更大), 但

LDL-C的亚型组分尚无统一的检测方法^[6]. 因此, 寻找新的生物标志物对血脂异常进行更加精准的分类将是未来血脂研究的重要问题之一, 由此将使营养、运动和药物诸方面的干预更加精准. 近年来, 循环微RNA(microRNA, miRNA)领域的进展揭示了它可能成为血脂异常进一步精准分类的候选者. 组织细胞内微RNA调控血脂代谢的研究进展使其有望为血脂异常提供精准干预的全新靶标. 本文综述了近年来血脂异常领域内miRNA的研究进展.

1 miRNA概述

1.1 miRNA的产生及作用机制

miRNA为内源性小分子非编码RNA, 其产生先后经历了核内、胞质加工阶段^[7]. 首先, RNA在细胞核内

引用格式: 李圆梦, 李乃适, 赵维纲. 微RNA在血脂异常研究中的进展. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 954–965

Li Y M, Li N S, Zhao W G. Advancements in microRNA research in dyslipidemia (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 954–965, doi: 10.1360/SSV-2020-0125

RNA 聚合酶 II 的作用下, 合成初始转录物(pri-miRNA). pri-miRNA 形成茎环结构并被细胞核内的核酸内切酶 Drosha 剪切, 得到的发夹结构被称为 pre-miRNA. 随后, pre-miRNA 被细胞核转运蛋白 exportin5 转运到细胞质中, 并被另一种核酸内切酶 Dicer 剪切, 形成约 22 个碱基长度的成熟双链 miRNA. 接着, 双链打开, 其中一条链与 Argonaute 蛋白整合形成 RNA 诱导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC), 后续继续行使功能, 另一条互补单链则被降解. miRNA 被装载到 RISC 中后, 可发挥调控基因表达的作用. miRNA 会通过其种子序列(5'端第 2~8 位核苷酸)识别靶基因 mRNA 3'-UTR(untranslated region)上的结合位点, 并携带 RISC 与之结合, 从而导致靶 mRNA 的裂解或阻止其翻译表达. 单个 miRNA 可在特定的 mRNA 上有多个靶点, 单个 mRNA 也可能是许多不同 miRNA 的作用靶点^[7]. 这提示 miRNA 能高效、协调地调节生物学功能.

1.2 循环 miRNA 及其来源、分类

体液循环中的 miRNA 被称为循环 miRNA. 早在 2008 年, Chen 等人^[8]就利用茎环逆转录聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)分析证明了人类的血清和血浆中存在 miRNA. 研究团队还发现, 血清中的 miRNA 可抵抗核糖核酸酶的降解; 不仅如此, 对各种来源的血清进行煮沸、低/高 PH 值、延长贮存期和反复冻融等处理后发现, 血清样本中 miRNA 与未处理的血清没有显著差异. 这充分证明了循环 miRNA 的稳定性. 随后, 在汗液、尿液、唾液等多种体液中也发现了 miRNA 的存在. 尽管近年来循环 miRNA 的研究成为热点, 但其来源尚不明确, 其在血循环中的稳定性也未得到明确解释. 目前有证据支持循环 miRNA 可能来源于血细胞、某些器官及肿瘤细胞等^[9]. 据 Liang 等人^[9]的总结, miRNA 的稳定性可能与如下机制相关: (i) miRNA 以外泌体^[10]、微囊泡/微粒^[11]等为载体从供体细胞中分泌, 从而保护其不受核糖核酸酶的降解; (ii) miRNA 与 HDL 结合^[12]从细胞中分泌, 从而受到脂蛋白-miRNA 复合物的保护; (iii) miRNA 与 RNA 结合蛋白结合而得到保护, 如 Argonaute2 (AGO2) 蛋白和核仁磷酸蛋白 1(nucleophosmin1, NPM1), 并仅在组织损伤、细胞死亡时被动释放. 不同起源、不同形式的循环 miRNA 可能具有不同的作用, 如多种外泌体 miRNA 被证明与血脂异常密切相

关; 与 HDL 结合的 miRNA 可被传递至受体细胞, 作为信号分子发挥作用^[12]; 但暂无证据表明 RNA 结合蛋白相关的 miRNA 可被受体细胞吸收. 因此, 了解外周循环 miRNA 的来源、分类及功能很有必要. 目前关于循环 miRNA 的研究刚刚开始, 进一步的研究将使人们对 miRNA 的来源、分泌机制等有更深刻的认识, 并最终有助于对疾病的诊疗.

1.3 组织细胞中的 miRNA

除体液循环外, miRNA 也存在于组织细胞中, 如脂肪组织、肝细胞、胰岛 β 细胞等. miRNA 具有一定的组织特异性, 如 miR-122 在肝细胞中特异表达^[13]. 组织细胞中的 miRNA 在维持血脂等代谢稳态中发挥重要作用. 目前已发现 miRNA 可通过多种通路调控血脂代谢. 许多关于 miRNA、miRNA 拟似物或 miRNA 抑制剂的研究表明它们具有一定的调脂作用, 提示 miRNA 可为新型调脂药物的研发提供靶点.

1.4 特征性 miRNA 表达谱与血脂异常的相关性

当机体发生疾病时, 外周循环或组织器官的 miRNA 表达谱会发生改变, 呈现出疾病特异性的表达谱. 探究癌症中异常表达的 miRNA 谱就是当前的研究热点之一. 在血脂异常领域, 也有部分研究探索并发现了某些特征性 miRNA 表达谱与血脂异常的相关性. Karolina 等人^[14]测定了代谢综合征及血脂异常患者的循环 miRNA 表达谱, 发现了由 8 种 miRNA(miR-103, miR-17, miR-183, miR-197, miR-23a, miR-509-5p, miR-584, miR-652)组成的代谢综合征和血脂异常的特征性表达谱. Prats-Puig 等人^[15]以血脂异常和健康儿童为研究对象, 发现了与血脂异常明显相关的 miRNA 表达谱(miR-221, miR-28-3p 低表达; miR-486-5p, miR-486-3p, miR-142-3p, miR-130b, miR-423-5p 高表达). Xu 等人^[16]通过对比分析高脂血症患者和健康受试者循环 miRNA 的表达, 发现高脂血症与 miR-191-3p, miR-933 和 miR-425-3p 表达下调明显相关. 以上研究说明了特征性 miRNA 表达谱与血脂异常的相关性, 但由于血脂异常分类复杂, 不同表型的研究对象可能得出不同的 miRNA 表达谱. 针对血脂异常的不同表型, 对 miRNA 表达谱特点进行更为精细的探索, 将有助于人们对目前统称血脂异常的一大类异质性疾病进行更为精准的分类, 继而据此精准干预.

1.5 miRNA领域的常见问题

(1) miRNA的检测方法与结果的可重复性. 在循环miRNA被发现初期, Chen等人^[8]通过检测对比健康受试者的血清miRNA, 证明了血清miRNA的水平在同一物种的个体中是可重复的. 然而, 随着近年来研究的深入, miRNA定量检测存在的问题逐渐显现出来, 其中miRNA的检测方法颇受重视. 自miRNA被发现以来, 有许多定量及定性检测其表达的方法, 如定量实时PCR、微阵列技术、Northern印迹杂交法、超高通量miRNA测序等. 每种方法各有优缺点, 目前使用最多的是定量PCR和微阵列技术, 前者是检测特定miRNAs集合的金标准, 后者主要用于大规模分析^[17]. 然而, 目前miRNA的检测方法尚无统一的金标准, 不同的检测方法在一定程度上影响着miRNA的定量结果及结果的可重复性. 此外, Binderup等人^[18]发现, 一些检测前的因素, 如离心条件、miRNA纯化也可能影响miRNA检测结果的可重复性; Schwarzenbach等人^[17]发现, 检测后选取不同的参考基因对miRNA表达数据进行规范, 也可能造成结果的偏差. 因此, miRNA相关研究应当报告完整的实验方法, 以便验证研究时的检测前因素、检测方法对结果的影响最小化. 仔细验证miRNA的参考基因对于获得准确数据也同样重要. 总之, miRNA定量的可重复性受多种因素影响, 相关研究仍在继续. 可以期待, 随着研究的进展, miRNA检测方法的灵敏度和特异度更高、被检测样本的差异更大, 则定量测定可重复性也将会更高, 最终使miRNA成为临床常用的生物标志物.

(2) miRNA表达的差异性. 在同类疾病或一种疾病的不同阶段中, miRNA的表达水平并非一成不变, 即miRNA的表达具有异质性. 例如, Petrovic等人^[19]总结了在癌症生物学中, 同一miRNA在不同类型的癌症中表达水平不同, 并随着疾病的形成和进展而变化; 一种miRNA既可以抑癌又可以致癌. miRNA表达的异质性可能是miRNA与靶mRNA之间复杂作用的结果. Dluzen等人^[20]基于美国高血压人群中非裔女性患病率、严重程度最高这一事实, 检测了高血压非裔女性相对于健康非裔女性或高血压白人女性的mRNA及miRNA表达差异, 最终确定了非裔和白人女性高血压患者之间显著的基因表达差异, 并指出了因高血压和种族而差异表达的mRNA-miRNA组合对. 这一研究提

示miRNA的表达水平在种族之间也有差异, 并可能因此影响某些疾病的易感性, 乃至成为治疗干预的潜在目标. 不仅如此, Chen等人^[8]发现, 在健康中国人的血清中可检测到101个miRNA, 其中有10个和1个miRNA仅分别在男性和女性受试者血清中检测到, 这提示miRNA表达也有一定的性别差异. miRNA表达水平的差异使其具有更精准诊断和治疗的潜力, 同时也提示, 在miRNA作为生物标志物的研究中, 应该尽可能多地检测一个特定miRNA在疾病及疾病亚型中的表达, 并注意性别、种族等之间的差异, 以获得更为全面和精确的结果.

2 检索策略

计算机检索Pubmed数据库中2010~2019年与本研究主题相关的文献. 采用自由词和主题词相结合的原则, 检索词间采用布尔逻辑运算符“和(AND)”与“或(OR)”连接. 主要英文检索词包括“microRNA (All fields)”“dyslipidemia (All fields)”“hypertriglyceridemia (All fields)”“hypercholesterolemia (All fields)”“hyperlipidemia (All fields)”“lipid metabolism disorders (Mesh term)”等. 追查所有纳入文献的参考文献, 并在阅读后删除无关及相似文献.

3 血脂异常相关循环miRNA研究进展

3.1 血脂异常患者循环miRNA表达谱特点

通常情况下, 循环miRNA在体液中浓度较稳定, 当机体发生细胞应激或细胞损伤时, 常导致miRNA的异常释放, 进而改变循环miRNA浓度. 这一机制使得循环miRNA有可能成为血脂异常等多种疾病的候选生物标志物^[21]. 目前已有部分研究在血脂异常患者的血清或血浆中进行了miRNA表达谱的尝试, 并初步发现了部分特征性miRNA(表1). Martino等人^[22]以28例家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)患儿及25名健康对照为研究对象, 发现FH患儿血浆miR-33a/b水平较对照升高, miR-33a更显著, 且与部分血脂组分(TC, LDL-C, apoB)呈正相关; 同时, 血浆miR-200c也显著升高, 并与miR-33a/b正相关. 进一步实验证实, miR-33通过作用于锌指E-盒结合同源异形盒(zinc-finger E-box binding homeobox 1, ZEB1), 在

表 1 循环miRNA及其相关血脂异常^{a)}Table 1 Circulating miRNA and associated dyslipidemia^{a)}

临床疾病	相关循环miRNA	分布位置	血脂异常	参考文献
FH	miR-33a/b↑	血浆	TC, LDL-C↑	Martino等人 ^[22]
FH	miR-200c↑	血浆	与血脂无关	D'Agostino等人 ^[23]
FH	miR-24-3p↓, miR-130a-3p↓	血浆	N	de Gonzalo-Calvo等人 ^[24]
血脂异常	miR-221↓, miR-28-3p↓; miR-486-5p↑, miR-486-3p↑, miR-142-3p↑, miR-130b↑, miR-423-5p↑	血浆	TG↑ HDL-C↓	Prats-Puig等人 ^[15]
高脂血症	miR-937↑	血浆	TG/TC↑	Yang等人 ^[25]
高脂血症	miR-122↑, miR-370↑	血浆	N	Gao等人 ^[26]
高脂血症	miR-191-3p↓, miR-933↓, miR-425-3p↓	血浆	LDL-C	Xu等人 ^[16]
冠心病	miR-17, miR-92a	血浆	N	Liu等人 ^[27]
NAFLD	miR-1296↑	血浆	TC↑	Yu等人 ^[28]
NAFLD	miR-122↑, miR-34a↑	血浆	TG↑	Salvoza等人 ^[29]
FH	miR-222-3p↓	HCASMC-MP	N	de Gonzalo-Calvo等人 ^[11]
FH	miR-223, miR-24, miR-342-3p	HDL	N	Vickers等人 ^[12]
FH	miR-486, miR-92a	HDL	N	Niculescu等人 ^[30]
代谢综合征	miR-197↑, miR-509-5p↑	外泌体	TC↑	Karolina等人 ^[14]
实验对象	相关循环miRNA	分布位置	血脂异常	参考文献
	miR-192↑, miR-122↑, miR-27a/b-3p↑	外泌体	TG↑	Castaño等人 ^[31]
小鼠	miR-122	外泌体 (可能)	影响TC	Yao等人 ^[32]
	miR-377	血浆	影响TG	Chen等人 ^[33]
	miR-132	血浆	影响LDL/VLDL	Hanin等人 ^[34]

a) N: 未提及

细胞内外上调miR-200c的表达^[23]。Vickers等人^[12]发现, HDL可在血浆中运载miRNA并传递至受体细胞。他们从FH患者及健康对照血浆中获得了高度纯化的HDL, 并测定HDL运载的miRNA(HDL-miRNAs)表达谱, 发现二者明显不同。健康人群中, 含量最丰富的HDL-miRNAs依次为miR-135a, miR-188-5p及miR-877, FH患者则为miR-223, miR-105, miR-106a, 两组间差异最大的为miR-223, miR-24, miR-342-3p。在Vickers与其他研究者^[35,36]的工作基础上, Scicali等人^[37]选取了与脂

质稳态有关的数种HDL-miRNAs, 分别测定这些HDL-miRNAs在低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)缺失及缺陷突变的杂合FH患者中的表达水平, 最终发现, LDLR缺失突变患者HDL-miR-486和HDL-miR-92a的表达高于LDLR缺陷患者。在此基础上, Niculescu等人^[30]还发现, 皮下注射miR-486或miR-92a抑制剂, 可降低小鼠肝脏及血浆胆固醇水平。de Gonzalo-Calvo等人^[11]也进行了FH的相关研究。研究者首先在冠状动脉平滑肌细胞(human coronary

artery smooth muscle cells, HCASMC)分泌的微粒(microparticle, MP)中发现了miRNA, 并发现高胆固醇血症可改变HCASMC-MP的miRNAs表达谱。将HCASMC置于体外模拟的高胆固醇血症条件下, HCASMC-MP中miR-143-3p及miR-222-3p表达下降。在此基础上, 研究者进一步测定FH患者和健康对照的MP-miRNAs, 发现前者miR-222-3p水平也明显降低。de Gonzalo-Calvo等人^[24]还发现, FH患者血浆miR-24-3p和miR-130a-3p水平较健康对照组下降。除家族性高胆固醇血症外, 其他类型血脂异常也伴有循环miRNA改变。Karolina等人^[14]发现, 在合并高胆固醇血症的代谢综合征患者中, 循环外泌体中的miR-197, miR-509-5p水平明显升高。Yu等人^[28]、Salvoza等人^[29]分别发现, 与健康对照相比, 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者外周血中的miR-1296表达升高, 并与血浆TC水平呈正相关; miR-122及miR-34a表达升高, 并与血TG及VLDL-C水平正相关。Xu等人^[16]分析了高脂血症患者和健康受试者循环miRNA的表达, 发现miR-933可能与高LDL-C有关。Guo等人^[38]发现, 高脂血症患者血清中miR-587的表达较健康对照中的降低, 并与血TC负相关。Yang等人^[25]发现, 高脂血症患者血清中miR-937的表达较健康对照中的升高, 并与血清总TG/TC正相关。Liu等人^[27]发现, 冠心病患者与健康对照相比, miR-17-92簇的表达存在明显差异, 且在冠心病患者中, miR-17与血TC、LDL-C、ApoB正相关, miR-92a与HDL-C呈正相关。Gao等人^[26]以255例高脂血症患者与100例血脂正常对照为研究对象, 发现与对照组相比, 高脂血症患者血浆中miR-122和miR-370水平明显升高, 且无论在高脂血症患者还是对照组中, miR-122和miR-370水平与TC、TG和LDL-C水平呈正相关。因此, 从以上初步研究看, 循环miRNA与血脂异常密切相关, 有望成为血脂异常精准分类的候选者之一。

3.2 循环miRNA在血脂调控中的机制和作用

(1) 循环miRNA对血脂的调控作用机制。目前, 关于miRNA对血脂调控机制的研究主要集中于组织细胞中的miRNA, 循环miRNA调控血脂的作用和机制尚不明确, 但已有多项研究^[12,39]表明, 循环miRNA可从供体细胞主动分泌, 由血液循环到达靶细胞, 通过影响基因表达发挥调节作用, 类似于“内分泌miR-

NA”, 这也是循环miRNA调控血脂最为可能的作用机制。早在2010年, Zhang等人^[39]即证实细胞以微囊泡的形式分泌miRNA, 并将其传递到受体细胞, 调节靶基因表达和受体细胞功能。之后, Reiss等人^[40]总结了外泌体可传递miRNA并影响单核细胞和巨噬细胞的胆固醇代谢。Vickers等人^[12]发现, HDL可作为miRNA的载体, 将其运输至受体细胞调节靶基因表达, 且这一过程依赖于清道夫受体B族I型(scavenger receptor class B type I, SR-BI)。与此一致, 研究者发现^[12], 与健康对照的HDL-miRNAs相比, 用FH患者的HDL-miRNAs处理Huh-7细胞的确可显著影响靶mRNA的表达。目前循环miRNA调控血脂的机制有待进一步研究, 但如果循环miRNA作为“内分泌因子”调控基因表达的机制得到证实, 其也有潜力成为一种新的治疗干预方法。

(2) 循环miRNA对血脂调控作用的初步研究。外泌体是由细胞分泌的小囊泡, 广泛分布于体液中, 可携带miRNA在供体及受体细胞间传递, 参与细胞间通讯。在发挥血脂调控作用的循环miRNA中, 有相当一部分属于外泌体miRNA, 这与外泌体在循环内的稳定性有关。2018年, Yao等人^[32]证实, 在NAFLD患者血清中检测到的miR-122主要来源于外泌体。Castaño等人^[31]发现, 肥胖小鼠血浆外泌体miRNA表达谱与非肥胖小鼠明显不同, 前者外泌体中miR-192, miR-122, miR-27a-3p和miR-27b-3p等表达增加。分离非肥胖小鼠血浆外泌体, 并分别用上述4种miRNA拟似物及阴性对照转染, 然后将被转染的外泌体通过小鼠尾静脉注射, 发现上述miRNA可造成小鼠的血脂异常。Chen等人^[33]发现, 与健康对照相比, miR-145, miR-377, miR-410在血脂异常患者(包括高甘油三酯血症、高胆固醇血症、低HDL-C血症和复合高脂血症)的血浆中表达明显下降, 但在高甘油三酯血症患者血浆中, 上述miRNA仅miR-377表达显著降低。研究者选取miR-377在ApoE敲除小鼠中进行了进一步研究, 证实miR-377可降低血浆甘油三酯水平。Hanin等人^[34]发现, 通过向饮食诱导的肥胖小鼠注射miR-132, 可使miR-132在肝脏中过表达, 同时可导致血清LDL/VLDL和肝脏TG水平升高。而向肥胖小鼠注射anti-miR-132寡核苷酸, 可逆转小鼠血脂异常表型。因此, 以上初步研究提示, 循环miRNA, 尤其是外泌体miRNA, 可能在血脂调控中发挥一定作用。

4 血脂异常相关组织细胞miRNA研究进展

组织细胞中的miRNA可通过多种通路调控血脂代谢, 目前研究较多的是胆固醇逆向转运通路. 其他脂质代谢的重要环节也有多种miRNA参与, 如miR-24可直接作用于胰岛素诱导基因1(*insulin induced gene 1*, *INSIG1*)通路, miR-185, miR-148a调控LDLR表达, miR-30c调控微粒体甘油三酯转运蛋白(*microsomal triglyceride transfer protein*, MTP)水平等. miRNA的调脂作用使其有潜力成为血脂异常治疗的新靶点(图1, 表2).

4.1 胆固醇逆向转运通路

胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT), 即胆固醇以血浆中HDL和载脂蛋白ApoA-I作为受体, 从巨噬细胞内跨膜转运至细胞外, 继而通过血液循环运输至肝脏进行代谢. RCT具有重要的抗动脉粥样硬化作用. RCT过程主要受ABC结合盒转运体ABCA1和ABCG1以及SR-BI调控, 许多miRNA同时参与其中. Rayner等人^[41]以Ldlr^{-/-}小鼠为实验对象, 发现皮下注射miR-33拮抗剂可降低小鼠肝脏中miR-33a的表达, 促进肝脏ABCA1及ABCG1表达, 同时可促进RCT、升高血浆HDL水平. 啮齿动物缺乏miR-33b, 影响了该实验结论向人类推广, 研究者用非洲绿猴进行了进一步实验, 结果不仅观察到血浆HDL的升高, 还发现了VLDL的显著降低^[56]. 然而, Goedeke等人^[57]在高脂喂养的小鼠中观察到, miR-33拮抗剂的长期应用可导致血浆甘油三酯的升高和肝脏脂质沉积. 这一发现提示, 在miR-33拮抗剂应用于临床之前, 应评估miR-33的慢性抑制对非人灵长类动物造成的影响. 其他miRNA也可调控ABCA1. 例如, miR-144抑制剂可促进肝脏ABCA1表达, 从而促进HDL合成及RCT过程, 且miR-144与miR-33对ABCA1具有协同作用^[42]. miR-758, miR-106b, miR-26也可作用于肝脏ABCA1, 调节RCT^[42]. 此外, Wang等人^[43]发现, miRNA -10b可直接抑制人巨噬细胞中ABCA1及ABCG1表达, 负调节RCT过程. Lv等人^[44]证明, miR-19b也可抑制ABCA1, 导致巨噬细胞胆固醇积聚和泡沫细胞形成. 在此基础上, Lv等人^[58]发现了一种miR-19b抑制剂——薯蓣皂苷元, 该抑制剂可以降低人类THP-1巨噬细胞和小鼠腹腔巨噬细胞中miR-19b的水平. 小鼠体

内实验证实, 薯蓣皂苷元具有促进胆固醇逆转运和改善血脂谱的作用. 单独应用薯蓣皂苷元或联合应用薯蓣皂苷元与miR-19b拮抗剂均可显著降低血浆TC、TG、LDL-C并升高HDL-C, 且联合应用效果更好^[58]. 除作用于ABCA1外, miRNA也可通过调控SR-BI影响RCT. miR-185, miR-96和miR-223可在转录后水平抑制肝细胞SR-BI表达, 从而抑制HDL选择性摄取, 这种抑制作用呈剂量依赖性, 并具有协同作用^[45]. 由上述研究可知, 组织细胞中的miRNA, 特别是肝脏及巨噬细胞中的miRNA, 可通过作用于ABCA1及SR-BI, 调控RCT, 继而影响血脂水平.

4.2 固醇调节元件结合蛋白(sterol-regulatory element binding proteins, SREBP)相关通路

(1) miR-24相关研究. SREBP为膜结合转录因子, 有SREBP1a, SREBP1c和SREBP2三种亚型, 其可激活胆固醇及甘油三酯合成酶的编码基因, 且三种亚型作用不一: SREBP1a在全部脂质的合成中均有参与, SREBP1c参与脂肪酸和甘油三酯合成, SREBP2对胆固醇合成更具特异性^[59]. 胰岛素诱导基因1(*INSIG1*)蛋白则可阻止SREBP由内质网转入高尔基体中水解活化, 从而调控脂质合成. Ng等人^[46]对miR-24进行了深入研究, 证实了*INSIG1*为miR-24的作用靶点. 起初研究者发现, miR-24, miR-122, miR-192等10余种miRNA在小鼠肝细胞中高度特异表达, 经高脂饮食喂养后复测上述miRNA, 仅miR-24表达显著增加. 这与Cheung等人^[60]发现的miR-24在脂肪肝患者中表达增加的研究相吻合. 为明确miR-24的作用靶点, 研究者分析了脂肪肝患者和健康对照的肝脏mRNA表达谱, 并将脂肪肝患者中表达下调的基因与miR-24的潜在靶基因相对比, 最终发现二者重合, 且与肝脏脂质沉积有关的基因仅有*INSIG1*. 早在2010年, Smith等人^[61]即证实*INSIG1*与高甘油三酯血症有关. 研究者将小鼠分为miR-24反义寡核苷酸注射组及对照组, 发现前者肝脏*INSIG1*的表达比对照组增加3倍, 前者肝脏胆固醇及甘油三酯水平和血浆甘油三酯也比对照组明显降低, 从而证实*INSIG1*为miR-24的作用靶点. miR-24抑制剂可抑制肝脏miR-24表达, 上调*INSIG1*, 减少肝脏脂肪蓄积, 降低循环甘油三酯^[46]. 因此, 以上研究揭示了miR-24可能在高甘油三酯血症的发病机制中有一定作用, 未来有可能作为治疗相关的候选靶点.

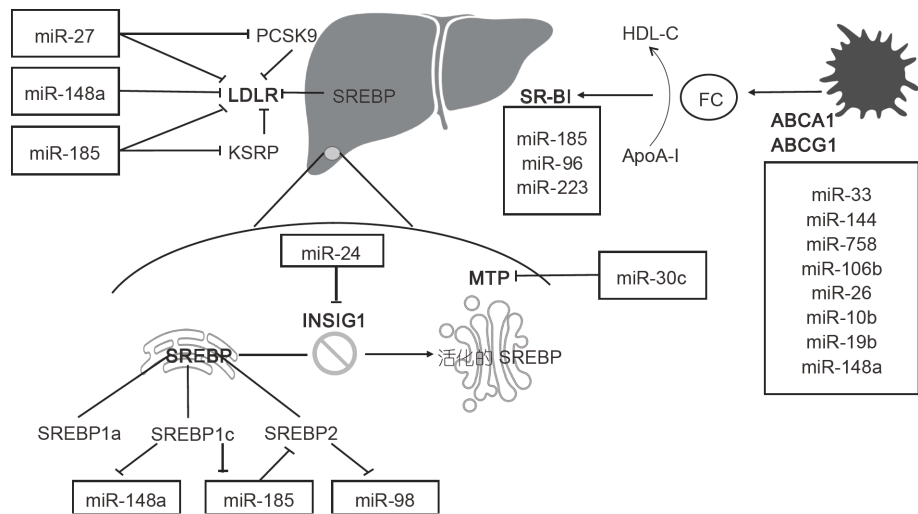


图 1 组织细胞中的miRNA以多种通路调控血脂代谢
Figure 1 miRNAs in tissues/cells regulate lipid metabolism through multiple pathways

表 2 组织细胞miRNA及其相关血脂异常
Table 2 miRNA in tissues/cells and associated dyslipidemia

miRNA	靶组织/细胞	功能	作用靶点	参考文献
miR-33	肝脏	调节RCT	ABCA1, ABCG1	Rayner等人 ^[41]
miR-144, miR-758, miR-106b, miR-26	肝脏	调节RCT	ABCA1	Ramírez等人 ^[42]
miR-10b	人巨噬细胞	调节RCT	ABCA1, ABCG1	Wang等人 ^[43]
miR-19b	肝脏	调节RCT	ABCA1	Lv等人 ^[44]
miR-185, miR-96, miR-223	肝脏	调节RCT	SR-BI	Wang等人 ^[45]
miR-24	肝脏	—	INSIG1	Ng等人 ^[46]
miR-185	HepG2细胞	调节LDLR活性	LDLR mRNA, KSRP, SREBP2, SR-BI	Jiang等人 ^[47]
miR-148a	肝脏	调节LDLR活性	LDLR mRNA	Goedeke等人 ^[48]
miR-27a	HepG2细胞	调节LDLR及PCSK9	LDLR mRNA, PCSK9 mRNA	Alvarez等人 ^[49]
miR-27b	Huh7细胞	—	ANGPTL3	Vickers等人 ^[50]
miR-98	肝脏	—	SREBP2	Geng等人 ^[51]
miR-486	肝脏	—	SREBP1	Niculescu等人 ^[30]
miR-142a-5p	肝脏	—	SREBP1c	Zhong等人 ^[52]
miR-30c	肝脏	抑制MTP	MTP, 脂质合成基因	Irani等人 ^[53]
miR-548p	人肝细胞	抑制ApoB	ApoB mRNA	Zhou和Hussain ^[54]
miR-98-5-p	肝脏	—	PGC-1β	Chen等人 ^[55]

(2) miR-98及其他miRNA相关研究. Geng等人^[51]发现, 与健康对照相比, 高胆固醇血症患者的血浆及肝脏miR-98表达明显下降; 并发现在HepG2细胞中过

表达miR-98, 可以剂量依赖的方式抑制*SREBF2*的3'-UTR活性, 从而证实*SREBF2*为miR-98的直接靶点. 此外, miR-98的过表达还显著降低了细胞内总胆固醇水

平. 研究者通过慢病毒尾静脉注射在小鼠体内过表达 miR-98, 发现与对照组小鼠相比, 实验组小鼠血清胆固醇水平降低, *SREBF2* 表达下降. 该实验表明, miR-98 表达降低可能导致胆固醇代谢紊乱, miR-98 可能成为治疗高胆固醇血症的新靶点.

此外, 有研究证实, SREBP1 还是 miR-486 的靶点^[30]. miR-142a-5p 则作用于肝脏 SREBP1c, 抑制肝脏脂质沉积^[52].

4.3 LDLR 相关通路

(1) miR-185 相关研究. 血浆 LDL-C 与 LDLR 相结合后, 通过胞吞作用被细胞摄取, LDLR 对于调控血浆胆固醇水平意义重大. LDLR 在肝脏中表达最为丰富, 且受多种通路调控, 如在转录水平受 SREBP 负反馈调节, 在转录后水平受前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 调控. Jiang 等人^[47]发现, miR-185 可通过与 LDLR mRNA 3'-UTR 直接结合, 在转录后水平抑制 LDLR 表达, 降低 HepG2 细胞的 LDL 摄取. 然而使用 miR-185 抑制剂后, 仍观察到 HepG2 细胞 LDLR 表达及 LDL 摄取的减少. 对这一异常结果的后续研究发现, miR-185 除可直接作用于 LDLR mRNA 外, 还可通过 KH 型剪接调控蛋白 (KH-type splicing regulatory protein, KSRP) 间接调控 LDLR. KSRP 是一种 mRNA 结合蛋白, 可在转录后水平抑制 LDLR mRNA 表达^[62]. miR-185 可直接降低 KSRP 水平, miR-185 抑制剂的作用则相反. 因此, 沉默 KSRP 后重复 miR-185 抑制剂实验, 即观察到 LDLR 表达及 LDL 摄取的增加^[47]. 关于 miR-185 的另一研究发现, 在 HepG2 细胞中过表达 miR-185, 可抑制 SREBP-2 表达, 有趣的是, miR-185 还受 SREBP-1c 的严格调控, 即 miR-185 通过调节 SREBP-2 来调控胆固醇水平, 反过来, SREBP-1c 通过复杂的胆固醇反应回路调节 miR-185^[63]. 此外, 上文亦提到 miR-185 可通过抑制人肝细胞 SR-BI 表达来抑制选择性 HDL-C 摄取, 调控血脂水平^[45]. 综上研究可知, miR-185 可通过多种作用机制参与血脂代谢, 是血脂异常潜在的治疗靶点.

(2) miR-148a 相关研究. 除 miR-185 外, miR-148a 也可在转录后水平调控 LDLR 活性. Goedeke 等人^[48]通过高通量全基因组测序筛选人类肝细胞中调节 LDLR 活性的 miRNA, 发现 miR-148a 可调节 LDLR 活性. 研究者在小鼠体内注射 miR-148a 拮抗剂, 观察到肝脏 LDL

受体表达增加, 血浆 LDL-C 水平下降. 通过进一步小鼠体内实验证实, miR-148a 的表达受 SREBP1c 调控. 此外, 研究者还发现, miR-148a 可直接作用于 ABCA1, 抑制其表达及胆固醇逆向转运^[48].

(3) miR-27 相关研究. Alvarez 等人^[49]通过在 HepG2 细胞中的研究发现, miR-27a 既可直接与 LDLR mRNA 3'-UTR 结合, 降低 LDLR 表达; 也可诱导 PCSK9 水平升高, 从而部分促进 LDLR 表达. 因此, miR-27a 在 HepG2 中的过表达可降低 40% 的 LDLR 水平, 而抑制 miR-27a 的表达则可使 LDLR 水平升高 70%. 这一研究提示, miR-27a 不仅对 LDLR 也对 PCSK9 有调控作用, 可能为高胆固醇血症提供更有有效的治疗. Vickers 等人^[50]分别以高脂及正常饮食喂养 C57BL/6J 小鼠, 3 周后测定发现, 高脂饮食小鼠血及肝脏 TG 水平比对照组明显升高, 肝脏 miR-27b 也明显升高. 在 Huh7 细胞中的研究表明, miR-27b 可以调控几个关键的脂代谢基因 (mRNA 和蛋白) 的表达, 如血管生成素样蛋白 3 (angiopoietin-like 3, ANGPTL3). Selitsky 等人^[64]在 Huh7 细胞中观察到 miR-21 和 miR-27 可显著抑制胆固醇的合成, 且 miR-27 的抑制作用部分是通过调控 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase, HMGCR) 的编码基因实现的. 上述研究表明, miR-27 通过较为复杂的机制调控脂代谢, 有望成为调脂药物的新靶点.

4.4 miR-30c 等其他 miRNA 相关研究

微粒体甘油三酯转运蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) 负责组装含有 ApoB 的脂蛋白, 是脂蛋白生成的必要条件, 因此可作为降脂靶点. 洛美他派为 MTP 抑制剂, 已被批准用于 FH 治疗, 但其仍有造成脂肪肝变性的风险^[53]. Soh 等人^[65]发现, 以慢病毒介导肝脏 miR-30c 过表达, 可降低西方饮食 C57BL/6J (WT) 及 ApoE 敲除小鼠的血浆胆固醇水平. 进一步研究^[53]证实, 静脉注射 miR-30c 拟似物同样可观察到小鼠血浆胆固醇的下降, 且下降程度呈剂量依赖性, 作用时效约 1 周. 研究者对 miR-30c 作用机制提出如下假说^[53]. miR-30c 拟似物不影响 LDL 清除, 而是通过抑制 MTP 发挥降脂作用, 对于特异性 MTP 缺陷小鼠, miR-30c 拟似物无效. 后续机制研究^[66]证实, miR-30c 可同时降低肝脏 MTP 活性及肝脏脂质合成. 该研究提示, miR-30c 对血脂调节有较为独特的机制, 有望筛选出

合适的拟似物作为一类新型调脂药物的候选。

ApoB是极低密度脂蛋白组装过程中唯一必需的支架蛋白^[54]。Zhou和Hussain^[54]发现, miR-548p可作用于ApoB mRNA, 显著降低ApoB分泌, 从而降低人肝细胞的脂质合成。齐墩果酸(oleanolic acid, OA)是传统中药欧芹的活性成分, 具有降低血清TG、TC、LDL-C的作用^[55]。Chen等人^[55]研究OA作用机制时发现, OA可通过miR-98-5-p的介导, 降低肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 β (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 β , PGC-1 β)表达, 即OA通调节miR-98-5-p/PGC-1 β 轴改善高脂血症。上述研究表明, miRNA可通过多种机制调控脂质代谢, 有可能为血脂异常提供潜在的药物治疗靶点。

5 miRNA在血脂异常研究中可能的作用

如上文所述, 循环miRNA在体液中稳定存在, 并因疾病状态呈现出特异性的表达谱, 这些特性为血脂异常的进一步精准诊断提供了全新的可能性。首先得到重视的是单基因病导致的血脂异常, 已有多项研究对FH患者的循环miRNA谱进行了探索^[11,12,22]。FH是以血清LDL-C水平明显升高, 早发心血管病为主要特征的常染色体显性遗传病, 冠心病风险较非FH患者平均增加13倍^[67]。明确FH患者的特异性表达谱, 不仅将有助于推进FH的早期诊断, 也将深化人们对血脂调节机制的认识。其他类型的单基因病所致血脂异常也应有特征性miRNA表达谱, 因此, 对循环miRNA的深入研究将有助于血脂异常的精准分类, 而循环外泌体miRNA因其稳定性可能会在其中发挥更大的作用。

部分组织细胞中的miRNA已被证实参与调节脂质代谢的多个环节, 因而这些miRNA可能为血脂异常

的治疗提供全新的候选靶点。miR-33, miR-144, miR-10b, miR-19b等多种miRNA抑制剂具有升高血HDL-C、促进胆固醇逆向转运的作用。miR-30c拟似物作用于MTP, 不影响LDL清除, 在小鼠研究中可降低血清胆固醇水平。miR-185可通过直接作用于LDLR mRNA, 或抑制人肝细胞SR-BI表达, 或间接通过KSRP及SREBP调控血脂水平。尚有多项研究表明, 作用机制相似的miRNA之间具有协同作用^[42,45], 而这些调节机制均与他汀类药物药理学机制完全不同, 因此如能研制出相应药物将成为他汀类的重要补充。

循环miRNA与组织细胞中的miRNA关系密切。许多循环miRNA由特定的组织细胞分泌, 组织细胞中miRNA的表达也受循环miRNA水平的影响。例如, miR-33既存在于血浆中^[22], 又在肝脏组织中参与调节RCT^[41]。循环与组织细胞miRNA之间的联系可为寻找血脂代谢调控靶点提供依据, 进而帮助筛选药物作用的候选靶点。二者之间的关系应成为未来miRNA与血脂异常相关研究的重点之一。

6 总结与展望

长期以来, 血脂异常的诊断标志物较为单一, 缺乏足够的敏感性、特异性和准确性, 也因此影响了血脂异常的精准分类和精准干预。近年来, 循环miRNA的研究进展提示, 特异性miRNA表达谱有望作为一组全新的生物标志物, 使血脂异常的诊断更为敏感、特异及精准。由此, 进一步研究循环miRNA和组织细胞中miRNA的相互关系, 以及miRNA对血脂的调控作用, 使人们可以更深入地探讨miRNA调节血脂异常的机制, 使miRNA作为治疗血脂异常的靶点成为可能, 继而在不久的将来逐步实现血脂异常的精准诊断和精准治疗。

参考文献

- 1 Ference B A, Ginsberg H N, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 2017, 38: 2459–2472
- 2 Li N, Fu J, Koonen D P, et al. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis*, 2014, 233: 130–138
- 3 von Eckardstein A, Sjöström R A. Possible contributions of lipoproteins and cholesterol to the pathogenesis of diabetes mellitus type 2. *Curr Opin*

- [Lipidol](#), 2011, 22: 26–32
- 4 Adhyaru B B, Jacobson T A. Safety and efficacy of statin therapy. [Nat Rev Cardiol](#), 2018, 15: 757–769
 - 5 Sandesara P B, Virani S S, Fazio S, et al. The forgotten lipids: Triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. [Endocr Rev](#), 2019, 40: 537–557
 - 6 Ivanova E A, Myasoedova V A, Melnichenko A A, et al. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. [Oxid Med Cell Longev](#), 2017, 2017: 1–10
 - 7 Rottiers V, Näär A M. MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. [Nat Rev Mol Cell Biol](#), 2012, 13: 239–250
 - 8 Chen X, Ba Y, Ma L, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. [Cell Res](#), 2008, 18: 997–1006
 - 9 Liang H, Gong F, Zhang S, et al. The origin, function, and diagnostic potential of extracellular microRNAs in human body fluids. [WIREs RNA](#), 2014, 5: 285–300
 - 10 Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. [Genomics Proteomics Bioinf](#), 2015, 13: 17–24
 - 11 de Gonzalo-Calvo D, Cenarro A, Civeira F, et al. MicroRNA expression profile in human coronary smooth muscle cell-derived microparticles is a source of biomarkers. [Clin Investig Arterioscler](#), 2016, 28: 167–177
 - 12 Vickers K C, Palmisano B T, Shoucri B M, et al. MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. [Nat Cell Biol](#), 2011, 13: 423–433
 - 13 Fernández-Hernando C, Suárez Y, Rayner K J, et al. MicroRNAs in lipid metabolism. [Curr Opin Lipidol](#), 2011, 22: 86–92
 - 14 Karolina D S, Tavintharan S, Armugam A, et al. Circulating miRNA profiles in patients with metabolic syndrome. [J Clin Endocrinol Metab](#), 2012, 97: E2271–E2276
 - 15 Prats-Puig A, Ortega F J, Mercader J M, et al. Changes in circulating microRNAs are associated with childhood obesity. [J Clin Endocrinol Metab](#), 2013, 98: E1655–E1660
 - 16 Xu J, Chen Z, Wang Y, et al. Several circulating miRNAs related to hyperlipidemia and atherosclerotic cardiovascular diseases. [Lipids Health Dis](#), 2019, 18: 104
 - 17 Schwarzenbach H, da Silva A M, Calin G, et al. Data normalization strategies for microRNA quantification. [Clin Chem](#), 2015, 61: 1333–1342
 - 18 Binderup H G, Madsen J S, Heegaard N H H, et al. Quantification of microRNA levels in plasma—Impact of preanalytical and analytical conditions. [PLoS ONE](#), 2018, 13: e0201069
 - 19 Petrovic N, Ergün S, Isenovic E R. Levels of microRNA heterogeneity in cancer biology. [Mol Diagn Ther](#), 2017, 21: 511–523
 - 20 Dluzen D F, Noren Hooten N, Zhang Y, et al. Racial differences in microRNA and gene expression in hypertensive women. [Sci Rep](#), 2016, 6: 35815
 - 21 Benz F, Roy S, Trautwein C, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for sepsis. [Int J Mol Sci](#), 2016, 17: 78
 - 22 Martino F, Carlomosti F, Avitabile D, et al. Circulating miR-33a and miR-33b are up-regulated in familial hypercholesterolaemia in paediatric age. [Clin Sci](#), 2015, 129: 963–972
 - 23 D’Agostino M, Martino F, Sileno S, et al. Circulating miR-200c is up-regulated in paediatric patients with familial hypercholesterolaemia and correlates with miR-33a/b levels: implication of a ZEB1-dependent mechanism. [Clin Sci](#), 2017, 131: 2397–2408
 - 24 de Gonzalo-Calvo D, Cenarro A, Garlaschelli K, et al. Translating the microRNA signature of microvesicles derived from human coronary artery smooth muscle cells in patients with familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. [J Mol Cell Cardiol](#), 2017, 106: 55–67
 - 25 Yang C, Guo J, Lin Y, et al. Peripheral blood miR-937 may serve as a biomarker for metabolic disorders by targeting AMPK α . [Clin Lab](#), 2019, 65
 - 26 Gao W, He H W, Wang Z M, et al. Plasma levels of lipometabolism-related miR-122 and miR-370 are increased in patients with hyperlipidemia and associated with coronary artery disease. [Lipids Health Dis](#), 2012, 11: 55
 - 27 Liu F, Li R, Zhang Y, et al. Association of plasma miR-17-92 with dyslipidemia in patients with coronary artery disease. [Medicine](#), 2014, 93: e98
 - 28 Yu F, Wang X, Zhao H, et al. Decreased serum miR-1296 may serve as an early biomarker for the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. [Clin Lab](#), 2019, 65
 - 29 Salvoza N C, Klinzing D C, Gopez-Cervantes J, et al. Association of circulating serum miR-34a and miR-122 with dyslipidemia among patients with non-alcoholic fatty liver disease. [PLoS ONE](#), 2016, 11: e0153497
 - 30 Niculescu L S, Simionescu N, Fuior E V, et al. Inhibition of miR-486 and miR-92a decreases liver and plasma cholesterol levels by modulating lipid-related genes in hyperlipidemic hamsters. [Mol Biol Rep](#), 2018, 45: 497–509

- 31 Castaño C, Kalko S, Novials A, et al. Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: 12158–12163
- 32 Yao Z Y, Chen W B, Shao S S, et al. Role of exosome-associated microRNA in diagnostic and therapeutic applications to metabolic disorders. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2018, 19: 183–198
- 33 Chen L Y, Xia X D, Zhao Z W, et al. MicroRNA-377 inhibits atherosclerosis by regulating triglyceride metabolism through the DNA methyltransferase 1 in apolipoprotein E-knockout mice. *Circ J*, 2018, 82: 2861–2871
- 34 Hanin G, Yayon N, Tzur Y, et al. miRNA-132 induces hepatic steatosis and hyperlipidaemia by synergistic multitarget suppression. *Gut*, 2018, 67: 1124–1134
- 35 Wagner J, Riwayto M, Besler C, et al. Characterization of levels and cellular transfer of circulating lipoprotein-bound microRNAs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33: 1392–1400
- 36 Fichtlscherer S, Zeiher A M, Dimmeler S. Circulating microRNAs: biomarkers or mediators of cardiovascular diseases? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31: 2383–2390
- 37 Scicali R, Di Pino A, Pavanello C, et al. Analysis of HDL-microRNA panel in heterozygous familial hypercholesterolemia subjects with LDL receptor null or defective mutation. *Sci Rep*, 2019, 9: 20354
- 38 Guo J, Lin Y, Wei J, et al. Diagnostic value of serum miR-587 in patients with metabolic syndrome. *Clin Lab*, 2019, 65
- 39 Zhang Y, Liu D, Chen X, et al. Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration. *Mol Cell*, 2010, 39: 133–144
- 40 Reiss A B, Vernice N A, Siegert N M, et al. Exosomes in cholesterol metabolism and atherosclerosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2017, 17: 185–194
- 41 Rayner K J, Sheedy F J, Esau C C, et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2921–2931
- 42 Ramírez C M, Rotllan N, Vlassov A V, et al. Control of cholesterol metabolism and plasma high-density lipoprotein levels by microRNA-144. *Circ Res*, 2013, 112: 1592–1601
- 43 Wang D, Xia M, Yan X, et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b. *Circ Res*, 2012, 111: 967–981
- 44 Lv Y C, Tang Y Y, Peng J, et al. MicroRNA-19b promotes macrophage cholesterol accumulation and aortic atherosclerosis by targeting ATP-binding cassette transporter A1. *Atherosclerosis*, 2014, 236: 215–226
- 45 Wang L, Jia X J, Jiang H J, et al. MicroRNAs 185, 96, and 223 repress selective high-density lipoprotein cholesterol uptake through posttranscriptional inhibition. *Mol Cell Biol*, 2013, 33: 1956–1964
- 46 Ng R, Wu H, Xiao H, et al. Inhibition of microRNA-24 expression in liver prevents hepatic lipid accumulation and hyperlipidemia. *Hepatology*, 2014, 60: 554–564
- 47 Jiang H, Zhang J, Du Y, et al. microRNA-185 modulates low density lipoprotein receptor expression as a key posttranscriptional regulator. *Atherosclerosis*, 2015, 243: 523–532
- 48 Goedeke L, Rotllan N, Canfrán-Duque A, et al. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med*, 2015, 21: 1280–1289
- 49 Alvarez M L, Khosroheidari M, Eddy E, et al. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. *Atherosclerosis*, 2015, 242: 595–604
- 50 Vickers K C, Shoucri B M, Levin M G, et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia. *Hepatology*, 2013, 57: 533–542
- 51 Geng C, Dong T, Jin W, et al. MicroRNA-98 regulates hepatic cholesterol metabolism via targeting sterol regulatory element-binding protein 2. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504: 422–426
- 52 Zhong H, Chen K, Feng M, et al. Genipin alleviates high-fat diet-induced hyperlipidemia and hepatic lipid accumulation in mice via miR-142a-5p/SREBP-1c axis. *FEBS J*, 2018, 285: 501–517
- 53 Irani S, Pan X, Peck B C E, et al. MicroRNA-30c mimic mitigates hypercholesterolemia and atherosclerosis in mice. *J Biol Chem*, 2016, 291: 18397–18409
- 54 Zhou L, Hussain M M. Human microRNA-548p decreases hepatic apolipoprotein B secretion and lipid synthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37: 786–793

- 55 Chen S, Wen X, Zhang W, et al. Hypolipidemic effect of oleanolic acid is mediated by the miR-98-5p/PGC-1 β axis in high-fat diet-induced hyperlipidemic mice. *FASEB J*, 2017, 31: 1085–1096
- 56 Rayner K J, Esau C C, Hussain F N, et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides. *Nature*, 2011, 478: 404–407
- 57 Goedeke L, Salerno A, Ramírez C M, et al. Long-term therapeutic silencing of miR-33 increases circulating triglyceride levels and hepatic lipid accumulation in mice. *EMBO Mol Med*, 2014, 6: 1133–1141
- 58 Lv Y, Yang J, Yao F, et al. Diosgenin inhibits atherosclerosis via suppressing the miR-19b-induced downregulation of ATP-binding cassette transporter A1. *Atherosclerosis*, 2015, 240: 80–89
- 59 Horton J D, Goldstein J L, Brown M S. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*, 2002, 109: 1125–1131
- 60 Cheung O, Puri P, Eicken C, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic microRNA expression. *Hepatology*, 2008, 48: 1810–1820
- 61 Smith E M, Zhang Y, Baye T M, et al. *INSIG1* influences obesity-related hypertriglyceridemia in humans. *J Lipid Res*, 2010, 51: 701–708
- 62 Li H, Chen W, Zhou Y, et al. Identification of mRNA binding proteins that regulate the stability of LDL receptor mRNA through AU-rich elements. *J Lipid Res*, 2009, 50: 820–831
- 63 Yang M, Liu W, Pellicane C, et al. Identification of miR-185 as a regulator of de novo cholesterol biosynthesis and low density lipoprotein uptake. *J Lipid Res*, 2014, 55: 226–238
- 64 Selitsky S R, Dinh T A, Toth C L, et al. Transcriptomic analysis of chronic hepatitis B and C and liver cancer reveals microRNA-mediated control of cholesterol synthesis programs. *mBio*, 2015, 6: e01500
- 65 Soh J, Iqbal J, Queiroz J, et al. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion. *Nat Med*, 2013, 19: 892–900
- 66 Irani S, Iqbal J, Antoni W J, et al. MicroRNA-30c reduces plasma cholesterol in homozygous familial hypercholesterolemic and type 2 diabetic mouse models. *J Lipid Res*, 2018, 59: 144–154
- 67 Nordestgaard B G, Chapman M J, Humphries S E, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3478–3490

Advancements in microRNA research in dyslipidemia

LI YuanMeng, LI NaiShi & ZHAO WeiGang

Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Recent studies on dyslipidemia-related microRNA (miRNA) have found that some types of dyslipidemia are accompanied by a characteristic spectrum of circulating miRNAs, including circulating exosomal miRNAs. On the other hand, miRNAs existing in tissues and cells can regulate lipid metabolism through various mechanisms, such as the reverse cholesterol transport pathway and the low-density lipoprotein receptor expression pathway. Therefore, miRNAs have the potential to become a biomarker for the precision diagnosis of dyslipidemia and are expected to provide novel therapeutic targets for dyslipidemia. This article reviews the studies on the latest developments in this field.

microRNA, exosome, dyslipidemia, precision medicine

doi: 10.1360/SSV-2020-0125