

## 脂质代谢相关 microRNA 概述

徐将<sup>1</sup>, 陈露<sup>1</sup>, 王小洪<sup>1</sup>, 张新江<sup>2</sup>, 梁景岩<sup>1</sup>

(1.扬州大学解剖学教研室,2.扬州市第一人民医院神经内科,江苏省扬州市 225000)

[关键词] microRNA; 脂质代谢; 调控因子

[摘要] microRNA 是基因表达过程的重要调控因子,其在细胞分化、增殖、凋亡及脂质代谢等多个方面都发挥着非常重要的作用,microRNA 对脂质代谢的调节一直是近些年生物医学的研究热点。脂质代谢相关 microRNA 主要包括 microRNA-33、microRNA-122、microRNA-370、microRNA-758、microRNA-27、microRNA-30c、microRNA-223、microRNA-144 等,特别是 microRNA-122 和 microRNA-33 在调节体内胆固醇和脂肪酸平衡方面起主要作用。microRNA 影响着细胞分化及脂质代谢等多种生物过程,其自身也受到转录因子、脂肪细胞因子和环境因素等的反馈调控,不同 microRNA 通过对 mRNA 的作用组成了复杂的调控网络。本文就 microRNA 调控脂质代谢的作用及方式进行综述。

[中图分类号] Q75

[文献标识码] A

### Overview of lipid metabolism related microRNA

XU Jiang<sup>1</sup>, CHEN Lu<sup>1</sup>, WANG Xiao-Hong<sup>1</sup>, ZHANG Xin-Jiang<sup>2</sup>, LIANG Jing-Yan<sup>1</sup>

(1.Department of Anatomy, Yangzhou University, 2.Department of Neurology, the First People's Hospital of Yangzhou City, Yangzhou, Jiangsu 225000, China)

[KEY WORDS] MicroRNA; Lipid metabolism; Regulatory factor

[ABSTRACT] MicroRNA is an important regulatory factor in the process of gene expression, which plays a very important role in cell differentiation, proliferation, apoptosis and lipid metabolism. Research on microRNA and lipid metabolism has been a hotspot in recent years. The microRNA-33, microRNA-122, microRNA-370, microRNA-758, microRNA-27, microRNA-30c, microRNA-223 and microRNA-144 were mainly involved in the microRNAs related to lipid metabolism. Among them, microRNA-122 and microRNA-33 play a major role in regulating cholesterol and fatty acid balance in vivo. MicroRNAs are involved in the regulation of cell differentiation and lipid metabolism. They are also regulated by transcription factors, adipocytokines and environmental factors. Different microRNAs form a complex regulatory network through the regulation of target gene mRNA. This paper reviews the role and the way of microRNA regulation of lipid metabolism.

随着国人生活水平改善,心脑血管疾病日益增多<sup>[1]</sup>。脂质代谢紊乱是高脂血症引起各种心脑血管疾病发病的重要启动因素。脂质代谢紊乱(如胆固醇内稳态失调和脂肪酸过氧化等)可引起脑卒中、冠心病、脂肪肝、肥胖症等多种疾病,严重威胁着国人健康<sup>[2]</sup>。

microRNA 是一类进化上高度保守的内源性单链非编码小分子 RNA,长度为 18~25 个核苷酸,可通过不完全沃森-克里克碱基配对原则与特定靶 mRNA 结合,可在转录后层面调控 mRNA,使其降解

或翻译中止<sup>[3]</sup>。microRNA 及其靶基因形成了一个严密、有序的调控网络,可以调节几乎所有生理病理过程<sup>[4]</sup>。microRNA 在细胞增殖、分化、凋亡、肿瘤发生及脂质代谢中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。脂质代谢相关 microRNA 主要包括 microRNA-33、microRNA-122、microRNA-370、microRNA-27、microRNA-758、microRNA-30c、microRNA-223、microRNA-144 等。microRNA 对脂质的调节机制十分复杂,多种 microRNA 既可单独调控靶基因表达又相互影响,其主要通过影响脂类合成、运输和氧化基因的表达来调

[收稿日期] 2017-05-03

[修回日期] 2017-09-07

[作者简介] 徐将,硕士研究生,研究方向为脂代谢相关 microRNA 及其调节机制,E-mail 为 290019406@qq.com。通讯作者梁景岩,硕士研究生导师,教授,研究方向为动物脑硬化性疾病的防治及模式动物的建立,E-mail 为 jyliang@yzu.edu.cn。

控脂质代谢<sup>[6]</sup>。microRNA 参与了脂肪细胞分化、脂代谢等多种生物过程,而其自身也受到转录因子、脂肪细胞因子和环境因子等调控,这些复杂的作用关系构成了 microRNA 的调控网络<sup>[7]</sup>。

## 1 脂质代谢相关 microRNA 的产生及作用机制

microRNA 基因位于基因间区域或内含子区域, microRNA 的起源是先由核内 RNA 聚合酶 II 转录产生初级转录物 pri-microRNA, pri-microRNA 在 RNase III 酶家族的 Drosha 和伴侣蛋白 DGCR8 组成的复合物作用下,被加工产生含有环茎结构的前体 microRNA (pre-microRNA),核内的 pre-microRNA 继而被 Exportin5 运输到细胞质中,在胞质中, pre-microRNA 被 RNase III 酶 Dicer 加工, Dicer 酶可以特异性识别 pre-microRNA 的茎环结构,并将其剪切为长度约 22 个核苷酸的 microRNA 双链,最后双链 mi-

croRNA 的一条链被降解,另一条则成为成熟的 microRNA 分子<sup>[8]</sup>。成熟的 microRNA 可与核糖核蛋白 AGO (Argonaute) 结合生成沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC), RISC 通过 microRNA 种子序列与 mRNA 的 3'UTR 或 ORF 区互补结合来识别靶基因,介导 mRNA 降解或抑制其翻译过程从而调控靶基因表达<sup>[9]</sup>。另外, microRNA 还可与 mRNA 竞争结合 RNA 结合蛋白,抑制 mRNA 的表达。此外,有研究发现,某些 microRNA (如 let-7、microRNA-125b) 可以促进 mRNA 脱腺苷过程,降低细胞内 mRNA,从而下调基因的表达<sup>[10]</sup>。microRNA 对靶基因表达的调控取决于 microRNA 与靶 mRNA 的 3'UTR 互补的程度,两者若完全互补可诱发 RNA 干扰,靶 mRNA 被直接降解,而多数 microRNA 与靶 mRNA 并不完全互补,只起到封闭靶 mRNA 的作用,即抑制翻译过程 (图 1)。

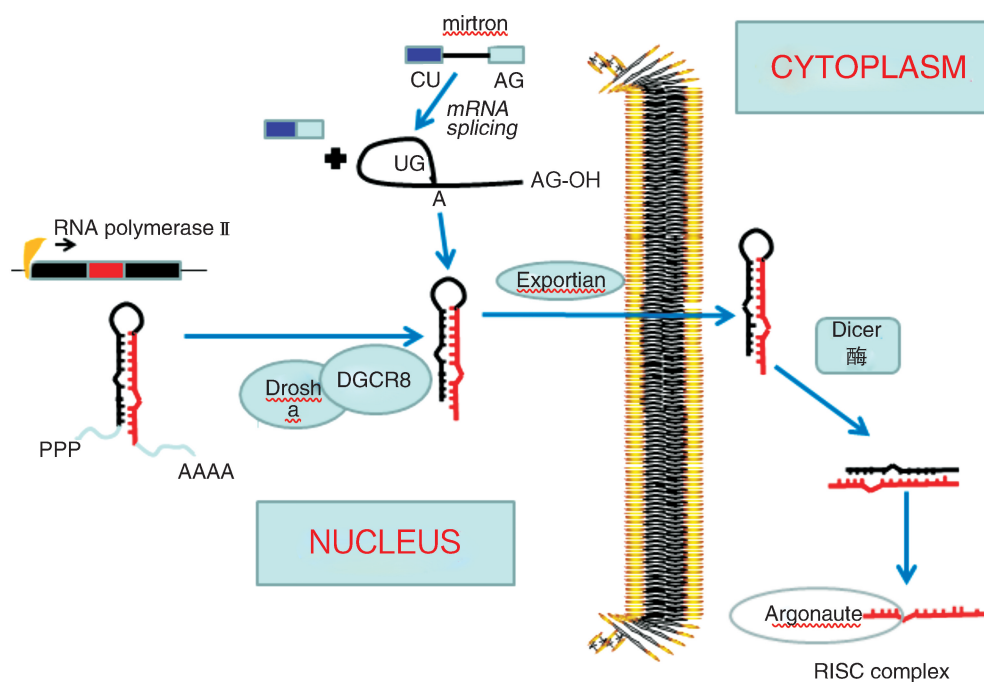


图 1. 脂质代谢相关 microRNA 的产生及作用机制

Figure 1. The production and mechanism of lipid metabolism related microRNA

## 2 脂质代谢相关 microRNA 及其调节机制

### 2.1 microRNA-122

microRNA-122 最早由 Lagos-Quintana 等<sup>[11]</sup>从小鼠的肝脏中发现,可在肝脏中特异性高表达。且 microRNA-122 与肝酶水平及炎症活动密切相关<sup>[12]</sup>。Rayner 等<sup>[13]</sup>研究发现使用反义寡核苷酸特异阻断 microRNA-122 后,其多种靶基因的表达水平

升高,证明了 microRNA-122 可通过负调控模式调控其靶基因的表达。microRNA-122 的靶基因主要包括磷酸甲羟戊酸激酶 (phosphomevalonate kinase, PMVK)、过氧化物酶增殖物激活型受体  $\beta/\delta$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\beta/\delta$ , PPAR $\beta/\delta$ )、胆固醇 7- $\alpha$  羟化酶 (cholesterol 7- $\alpha$  hydroxy-lase, CYP7A1)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合成酶 1 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1, HMGCS1)、7-

脱氢胆固醇还原酶(7-dehydrocholesterol reductase, DHCR7)和 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, HMGCR)等,其作用机制主要是通过影响胆固醇合成与转化、脂肪酸 $\beta$ -氧化途径等调控脂代谢,反义抑制 microRNA-122 的表达,可以明显抑制肝胆胆固醇和脂肪酸的合成。Lanford 等<sup>[14]</sup>研究发现 microRNA-122 能够降低胆固醇合成酶的表达,使包括羟甲基戊二酸单酰辅酶 A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)在内的 11 个胆固醇合成相关的基因转录产物在小鼠体内表达明显下降。Veedu 等<sup>[15]</sup>研究发现,抑制非洲绿猴 microRNA-122 的表达后,其血中胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白 A1 及载脂蛋白 B 均下降。Esau 等<sup>[16]</sup>研究结果显示,敲除体内 microRNA-122 可以明显降低血中总胆固醇、甘油三酯水平,同时多种脂肪酸合成相关的基因水平及胆固醇和脂肪酸的合成速率下降,机体氧化脂肪酸的能力提高,导致脂肪合成速度降低,可有效改善脂肪变性。Gatfield 等<sup>[17]</sup>研究发现, microRNA-122 可以直接作用于 PPAR $\beta/\delta$  基因,敲除 microRNA-122 后 PPAR $\beta/\delta$  蛋白水平明显增加,使 PPAR 主要配体不饱和脂肪酸含量降低。另外, microRNA-122 降低胆固醇和脂肪酸代谢相关酶活性的机制也可能与 microRNA-122 中央代谢感受器腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)作用减弱有关。

## 2.2 microRNA-33

人类 microRNA-33 包括 microRNA-33a 和 microRNA-33b 两个亚型,两者分别由 22 号染色体上的胆固醇调节元件结合蛋白 2(sterol regulatory element binding protein-2, SREBP-2)和 17 号染色体上的胆固醇调节元件结合蛋白 1(sterol regulatory element binding protein-1, SREBP1)编码<sup>[18]</sup>。microRNA-33a 位于 SREBP-2 的 16 号内含子内,其宿主基因调控细胞内胆固醇的合成和摄取;microRNA-33b 位于 SREBP-1c 的 17 号内含子内,其宿主基因可选择性调控脂肪酸和甘油三酯的合成。microRNA-33 的靶基因包括三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、C 型 1 类尼曼-匹克蛋白(Niemann-Pick C1 protein, NPC1)、肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A(carnitine palmitoyl transferase 1A, CPT1A)、羟烷基辅酶 A 脱氢酶 B(recombinant hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase B, HADHB)、肉碱 O 辛基转移酶(carnitine O octanoyltransferase, CROT)、胰岛素受体底物 2(insulin receptor

substrate-2, IRS-2)、人去乙酰化酶 Sirtuin6(SIRT6)和 AMPKA1 等,其对脂质调节的作用是通过调控胆固醇的合成与外流、脂肪酸 $\beta$ 氧化、脂质和能量代谢等生物合成、代谢过程完成。

ABCA1 是高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)合成以及胆固醇输出的重要调控因子,在调控胆固醇的代谢过程中发挥作用。研究发现,ABCA1 基因有 3 个高度保守的 microRNA-33 结合位点, microRNA-33 能够靶向抑制 ABCA1 基因的表达<sup>[19]</sup>。Rayner 等<sup>[20]</sup>用高脂饲料喂养敲除 microRNA-33 的小鼠后,小鼠肝细胞内 ABCA1 的表达量显著升高, HDL 的含量也较正常显著增高,其研究结果提示 microRNA-33 能抑制 ABCA1 和 NPC1 的表达,调节胆固醇从细胞内流出,从而调控血浆中 HDL 水平。Najafi-Shoushtari 等<sup>[21]</sup>发现 microRNA-33 可抑制 AMPK 的表达,提示 microRNA-33 可能通过 AMPK 促进脂肪酸和甘油三酯合成,抑制脂肪酸 $\beta$ 氧化和酮生成。此后众多研究也显示, microRNA-33 可靶向抑制三磷酸脂苷结合盒转运体家族成员 ABCA1 和 ABCG1,抑制胆固醇流出和 HDL 合成,以及下调脂肪酸 $\beta$ 氧化相关基因的表达(如 CPT1A、CROT 和 HADHB),抑制脂肪酸氧化<sup>[22]</sup>。

## 2.3 microRNA-370

Iliopoulos 等<sup>[23]</sup>的研究将 microRNA-370 和 microRNA-122 转染入 HepG2 细胞中,结果显示 microRNA-370 可能是 microRNA-122 的上游调控因子,得出 microRNA-370 可通过与 microRNA-122 互相作用而间接调控脂代谢相关基因的表达,从而影响脂代谢过程。Gao 等<sup>[24]</sup>研究发现,无论是高脂血症患者还是正常人群,血浆中 microRNA-370 和 microRNA-122 表达量都与 TC、TG 及 LDLC 水平呈正相关。microRNA-370 亦可以直接作用于 CPT1A1 $\alpha$ ,抑制其表达,限制脂肪酸 $\beta$ 氧化进程,影响长链脂肪酸生成和甘油三酯的生物合成<sup>[23]</sup>。microRNA-370 还可以通过调控靶基因 OLR1 的表达影响 LDL 的降解,降低脂肪酸 $\beta$ 氧化的速率进而影响脂代谢<sup>[25]</sup>。

## 2.4 microRNA-758

microRNA-758 广泛表达于小鼠的心、肝、脾、肺、肾,尤其高表达于心脏、动脉、大脑等部位。microRNA-758 的过表达能够减少细胞内胆固醇流向载脂蛋白 A1,而应用 anti-microRNA-758 后胆固醇流出增多,提示 microRNA-758 具有和 microRNA-33 相似的调控细胞内胆固醇水平的能力。Ramirez 等<sup>[26]</sup>的研究显示, microRNA-758 可以通过调控 AB-

CA1 基因的表达而介导胆固醇流出。研究发现, microRNA-758 能够与 ABCA1 的 3'UTR 靶向结合, 从而沉默 ABCA1 的表达; 荧光素酶报告方法证实, microRNA-758 可以直接靶向于 ABCA1 的 3'UTR 而发挥生物学作用。进一步研究显示, microRNA-758 可能是 ABCA1 的重要调控因子, 其能够在转录后水平影响 ABCA1 的表达进而影响巨噬细胞中胆固醇流出、胆固醇逆向转运和动脉粥样硬化的发生与发展。

### 2.5 microRNA-27

microRNA-27 是迄今为止发现的调控人类脂肪细胞分化相关的有效的 microRNA 之一。2002 年 Mourelatos 等<sup>[27]</sup> 首先从 Hela 细胞中检测到 microRNA-27。Vickers 等<sup>[28]</sup> 利用基因芯片筛选了肝脏中约 150 个 microRNA, 结果发现无论是人类还是啮齿类, microRNA-27 都是最高效的脂质代谢调控因子。microRNA-27 包含 microRNA-27a 和 microRNA-27b 两种亚型, 两种亚型同时发挥作用导致血液中总胆固醇、甘油三酯水平降低。激活 microRNA-27 可以调控脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 基因的表达, 导致 LPL 量减少, 从而降低甘油三酯的聚集和脂肪细胞的生成。Chen 等<sup>[29]</sup> 认为, microRNA-27 能下调 PPAR $\gamma$ /LXR $\alpha$ /ABCA1 通路的活性; 另外, PPAR $\gamma$  作为 microRNA 的靶基因可调控肝 X 受体  $\alpha$  (liver X receptor  $\alpha$ , LXR $\alpha$ ) 的功能, 而 LXR $\alpha$  可以影响 ABCA1 和 SR-BI 基因表达。

### 2.6 microRNA-223

microRNA-223 最初被报道仅限于骨髓细胞, 后被证明可以调控单核、巨噬系统的多种炎性基因, 控制单核细胞分化, 之后有多个研究小组在非骨髓细胞类型中发现功能性 microR-223 表达, 近期研究表明, microRNA-223 也可调节许多与脂质和胆固醇代谢相关的基因。Vickers 等<sup>[30]</sup> 的研究证明, microRNA-223 的转录和成熟水平对细胞内胆固醇变化非常敏感, 其可以调节胆固醇生物合成、摄取和外排, 从而作为胆固醇代谢过程关键的转录后调控调节子。其研究结果亦显示 microRNA 可做为机体胆固醇平衡的独特监控因子, 提示 microRNA 对协调疾病和机体代谢动态平衡方面发挥广泛作用, 对 microRNA 的深入研究必将有利于更好地了解血脂异常和心血管疾病的发生。

### 2.7 microRNA-30c

人类膳食中的脂质主要由肠细胞和肝细胞合成的脂蛋白在血浆中转运, 人体内过量脂蛋白合成是导致高脂血症的重要原因, 且与微粒体甘油三酯转运蛋白 (microsomal triglyceride transfer protein,

MTP) 有密切关系。MTP 通过与载脂蛋白 B 的相互作用促进脂蛋白合成, 形成 LDL 前体。Soh 等<sup>[31]</sup> 的研究证明 microRNA-30c 可干扰 MTP mRNA 3'UTR, 并诱导其降解, 导致其活性降低和载体载脂蛋白 B 减少, 此外, 动物实验表明, microRNA-30c 还可通过减少脂质合成及脂蛋白分泌来减少小鼠中的高脂血症和动脉粥样硬化。

### 2.8 其他脂质代谢相关 microRNA

ABCA1 是血浆 HDL 及胆固醇水平升高的决定因素, 最近的体内及体外研究都表明, microRNA-144 可以在转录后水平调控 ABCA1, 进而降低血浆 HDL 的表达<sup>[32]</sup>。该研究发现, 肝 X 受体 (liver X receptor, LXR) 可通过调节 microRNA (如 microRNA-144、microRNA-26 等) 使 ABCA1 的表达降低, 这也是机体调节胆固醇流出的反馈机制。另外, microRNA-144 也可以通过调节核受体介导的法呢酯 X 受体 (farnesyl X receptor, FXR) 的产生, 合成胆汁酸, 清除体内过多的胆固醇, 以此控制胆固醇代谢。胆固醇代谢不仅取决于肝脏, 还取决于肠道, 已有研究表明 microRNA-10b 可调控胆固醇流出, 调控胆固醇代谢<sup>[33]</sup>。Goedeke 等<sup>[34]</sup> 研究发现, 抑制小鼠体内 microRNA-148a 可增加肝 LDL 受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 的表达, 降低血浆 LDLC 含量, 提示 microRNA-148a 可作为血浆 LDLC 清除的关键作用因子之一, 可直接通过调节肝 LDLR 的表达, 调节血浆 LDLC 的清除。microRNA-302a 参与肝脏中脂肪酸代谢过程<sup>[35]</sup>, 在 LDLR<sup>-/-</sup> 小鼠体内 microRNA-302a 的表达下降, 导致肝脏中 ABCA1 和极长链脂肪酸延伸蛋白 6 (elongation of very long chain fatty acid protein 6, ELOVL6) 的 mRNA 水平升高, 而 ELOVL6 是参与长链脂肪酸合成的限速酶, 提示 microRNA-302a 可以通过调控 ELOVL6 的表达而调节脂肪酸的合成, 进而调控整个脂代谢过程。另外, Zentz 等<sup>[36]</sup> 发现, 给予 Zucker 肥胖糖尿病 (ZDF) 大鼠和小鼠喂食高脂肪饮食 16 周后, 其肝脏 microRNA-29 水平明显升高, 提示 microRNA-29 是调节肝脏脂质代谢的关键因子。Mattis 等<sup>[37]</sup> 的研究也显示, 抑制 microRNA-29a 基因表达可以减少小鼠肝脏脂质蓄积。

## 3 总结

近十几年来, 对于各种 microRNA 的功能和其作用机制的研究以及对于新的 microRNA 的探索和挖掘一直是生物医学领域研究的热点。microRNA

对脂质代谢调控的功能已得到充分证实,这不仅使我们对 microRNA 如何参与脂质代谢调节有了初步的了解,更使我们对脂质代谢过程有了新的认识。在临床应用方面,近期的研究中,运用 microRNA-30c 的模拟物实验表明,血浆胆固醇水平的降低与肝脏 microRNA-30c 水平的升高显著相关, microRNA-30c 可通过降低 MTP 的表达和脂蛋白的产生降低血浆胆固醇并减轻动脉粥样硬化,并通过减少脂质合成来避免脂肪变性<sup>[38]</sup>。这表明,增加肝脏 microRNA-30c 水平是减少高胆固醇血症和动脉粥样硬化的可行治疗方案。另外, microRNA 对临床应用的实用价值还在于, microRNA 是可以从一些临床容易采集的疾病样本(如血液)中观察到表达差异(如癌症<sup>[39]</sup>、心律失常<sup>[40]</sup>及心肌梗死<sup>[41]</sup>等)。这些研究为脂质代谢相关的 microRNA 未来的临床应用提供了巨大的动力及理论支持。

#### [参考文献]

- [1] 汤海渝,李牧蔚,高传玉. 心血管疾病与表观遗传学研究进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(5): 426-428.
- [2] 王冬菊. 心脑血管疾病流行概况及主要影响因素[J]. 预防医学论坛, 2016, 22(1): 71-75.
- [3] Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions[J]. Cell, 2009, 136(2): 215-233.
- [4] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell, 2004, 116(2): 281-297.
- [5] Devaux Y, Zangrando J, Schroen B, et al. Long noncoding RNAs in cardiac development and ageing[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(7): 415-425.
- [6] Brennecke J, Stark A, Russell RB, et al. Principles of microRNA-target recognition[J]. PLoS Biol, 2005, 3(3): e85.
- [7] Doench JG, Sharp PA. Specificity of microRNA target selection in translational repression[J]. Genes Dev, 2004, 18(5): 504-511.
- [8] van Rooij E. The art of microRNA research[J]. Circ Res, 2011, 108(2): 219-234.
- [9] Scherr M, Venturini L, Battmer K, et al. Lentivirus-mediated antagomir expression for specific inhibition of miRNA function[J]. Nucleic Acids Res, 2007, 35(22): e149.
- [10] Djuranovic S, Nahvi A, Green R. miRNA-mediated gene silencing by translational repression followed by mRNA deadenylation and decay[J]. Science, 2012, 336(6078): 237-240.
- [11] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Yalcin A, et al. Identification of tissue-specific microRNAs from mouse[J]. Curr Biol, 2002, 12(9): 735-739.
- [12] Haves CN, Chayama K. MicroRNAs as biomarkers for liver disease and hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): 280.
- [13] Rayner KJ, Sheedy FJ, Esau CC, et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis[J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2921-931.
- [14] Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection[J]. Science, 2010, 327(5962): 198-201.
- [15] Veedu RN, Wengel J. Locked nucleic acid as a novel class of therapeutic agents[J]. RNA Biol, 2009, 6(3): 321-323.
- [16] Esau C, Davis S, Murray SF, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting[J]. Cell Metab, 2006, 3(2): 87-98.
- [17] Gatfield D, Le Martelot G, Vejnar CE, et al. Integration of microRNA miR-122 in hepatic circadian gene expression[J]. Genes Dev, 2009, 23(11): 1313-326.
- [18] Marquart TJ, Allen RM, Ory DS, et al. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(27): 12228-232.
- [19] Niesor EJ, Schwartz GG, Perez A, et al. Statin-induced decrease in ATP-binding cassette transporter A1 expression via microRNA33 induction may counteract cholesterol efflux to high-density lipoprotein[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2015, 29(1): 7-14.
- [20] Rayner KJ, Esau CC, Hussain FN, et al. Inhibition of miR-33a/b in non-human primates raises plasma HDL and lowers VLDL triglycerides[J]. Nature, 2011, 478(7369): 404-407.
- [21] Najafi-Shoushtari SH. MicroRNAs in cardiometabolic disease[J]. Curr Atheroscler Rep, 2011, 13(3): 202-207.
- [22] Fernandez-Hernando C, Suárez Y, Rayner KJ, et al. MicroRNAs in lipid metabolism[J]. Curr Opin Lipidol, 2011, 22(2): 86-92.
- [23] Iliopoulos D, Drosatos K, Hiyama Y, et al. MicroRNA-370 controls the expression of microRNA-122 and Cpt1alpha and affects lipid metabolism[J]. J Lipid Res, 2010, 51(6): 1513-523.
- [24] Gao W, He HW, Wang ZM, et al. Plasma levels of lipometabolism-related miR-122 and miR-370 are increased in patients with hyperlipidemia and associated with coronary artery disease[J]. Lipids Health Dis, 2012, 11: 55.
- [25] Benatti RO, Melo AM, Borges FO, et al. Maternal high-fat diet consumption modulates hepatic lipid metabolism and microRNA-122(miR-122) and microRNA-370(miR-370) expression in offspring[J]. Br J Nutr, 2014, 111(12): 2112-122.
- [26] Ramirez CM, Dávalos A, Goedeke L, et al. MicroRNA-758 regulates cholesterol efflux through posttranscriptional

- repression of ATP-binding cassette transporter A1[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2 707-714.
- [27] Mourelatos Z, Dostie J, Paushkin S, et al. miRNPs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(6): 720-728.
- [28] Vickers KC, Shoucri BM, Levin MG, et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 533-542.
- [29] Chen WJ, Yin K, Zhao GJ, et al. The magic and mystery of microRNA-27 in atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 314-323.
- [30] Vickers KC, Landstreet SR, Levin MG, et al. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(40): 14 518-523.
- [31] Soh J, Iqbal J, Queiroz J, et al. MicroRNA-30c reduces hyperlipidemia and atherosclerosis in mice by decreasing lipid synthesis and lipoprotein secretion [J]. *Nat Med*, 2013, 19(7): 892-900.
- [32] Ramirez CM, Rotllan N, Vlassov AV, et al. Control of cholesterol metabolism and plasma high-density lipoprotein levels by microRNA-144[J]. *Circ Res*, 2013, 112(12): 1 592-601.
- [33] Wang D, Xia M, Yan X, et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b [J]. *Circ Res*, 2012, 111(8): 967-981.
- [34] Goedeke L, Rotllan N, Canfrán-Duque A, et al. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1 280-289.
- [35] Hoekstra M, van der Sluis RJ, Kuiper J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an altered hepatocyte microRNA profile in LDL receptor knockout mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(6): 622-628.
- [36] Zentz SE, Kurtz CP, Alverson EM. Undergraduate peer-assisted learning in the clinical setting[J]. *J Nurs Educ*, 2014, 53(3): S4-S10.
- [37] Mattis AN, Song G, Hitchner K, et al. A screen in mice uncovers repression of lipoprotein lipase by microRNA-29a as a mechanism for lipid distribution away from the liver [J]. *Hepatology*, 2015, 61(1): 141-152.
- [38] Irani S, Pan X, Peck BC, et al. MicroRNA-30c mimic mitigates hypercholesterolemia and atherosclerosis in mice [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(35): 18 397-409.
- [39] Keller A, Leidinger P, Borries A, et al. miRNAs in lung cancer-studying complex fingerprints in patient's blood cells by microarray experiments[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 353.
- [40] Sun L, Sun S, Zeng S, et al. Expression of circulating microRNA-1 and microRNA-133 in pediatric patients with tachycardia[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4 039-046.
- [41] Ai J, Zhang R, Li Y, et al. Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 73-77.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 76 页)

- [16] Feelisch M, Kolb BVD, Lundberg JO, et al. Is sunlight good for our heart? [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(9): 1 041-045.
- [17] Ke L, Mason RS, Mpofu E, et al. Vitamin D and parathyroid hormone status in a representative population living in Macau, China [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 148: 261-268.
- [18] Robert S, Sandy S, Stewart AW, et al. Long-term high-dose vitamin D3 supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial [J]. *Hypertension*, 2014, 64(4): 725-730.
- [19] 张明琛, 徐新娟, 刘海明, 等. 新疆维吾尔族成人维生素 D 水平及其与血压的关系 [J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(7): 671-676.
- [20] 朱学创. 维生素 D 和高血压发病的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(12): 1 001-003.
- [21] Chen WR, Chen YD, Shi Y, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and risk factors for coronary artery disease in a Chinese elderly population [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2015, 16(1): 59-68.
- [22] Mao X, Zheng H, Liu Z, et al. Analysis of 25(OH)D serum concentrations of hospitalized elderly patients in the Shanghai area [J]. *Plos One*, 2014, 9(3): e90 729.
- [23] Yan L, Prentice A, Zhang H, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone concentrations in Chinese women and men from north-east of the People's Republic of China [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2000, 54(1): 68-72.
- [24] Van Ballegooijen AJ, Kestenbaum B, Sachs MC, 等. 25-羟维生素 D 和甲状旁腺激素与高血压的相关性 [J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(6): 587-588.
- (此文编辑 许雪梅)