

网络出版时间:2024-04-29 16:31:34 网络出版地址:<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240429.1136.027>

◇综述◇

miRNA 在阻塞性睡眠呼吸暂停合并 2 型糖尿病中的研究进展

周雪利 综述 魏翠英 审校

摘要 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是一种常见但不易早期诊断的临床综合征,已成为全球严重的公共卫生问题。更值得注意的是,随着 2 型糖尿病(T2DM)的流行,其患病率正在逐年增加。之前报道,OSA 和 T2DM 也有共同导致胰岛素抵抗的病理生理机制,但其潜在调节机制尚不清楚。越来越多的研究揭示了 OSA 合并 T2DM 的发生与一些微小 RNA(miRNA)表达异常相关。miRNA 是一种长度约 20~25 个核苷酸的非编码小 RNA,通过与靶基因结合在转录后水平调控蛋白的表达,干扰信号通路中的部分信号分子,从而加速或减缓疾病的病程。该综述主要总结了 miRNA 调控 OSA 和 T2DM 发病机制的最新知识,提出 miRNA 可能是患者患 OSA 合并 T2DM 风险的早期预测指标,探索 OSA 合并 T2DM 在临床管理方面 miRNA 的治疗前景。

关键词 miRNA; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 治疗

中图分类号 R 587.1;R 766

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2024)05-0914-04

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.028

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是一种病因不明的呼吸性睡眠障碍,通常是由呼吸道在睡眠时部分或完全堵塞,导致呼吸暂停或减弱^[1]。OSA 在中年女性和男性中的患病率分别约为 17% 和 34%^[2]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)也是常见病、多发病,据估计,2021 年全球 20~79 岁的人群中,糖尿病患病率占 10.5%(5.366 亿人),到 2045 年将上升至 12.2%(7.832 亿人)^[3]。T2DM 是 OSA 的一种高度流行的共病,合并 OSA 对代谢控制有不利影响,OSA 和 T2DM 都会单独导致心血管疾病和病死率的增加^[4]。因此,对共病进行有效治疗对于降低心血管

2024-01-19 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81660020);内蒙古自治区科技计划项目(编号:2021GG0219)

作者单位:内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院老年病科,包头 014010

作者简介:周雪利,女,硕士研究生;
魏翠英,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,
E-mail:weicuiying9@163.com

疾病的发病率和病死率至关重要。OSA 合并 T2DM 是遗传和环境因素共同作用的结果,然而这种病理机制仍未完全阐明。随着基因芯片技术和高通量测序技术的进步,微小 RNA(micro-ribonucleic acid, miRNA)在 OSA 合并 T2DM 的发生发展中所发挥的作用,成为多数学者研究的热点。

1 miRNA 简介

miRNA 是一种非编码小 RNA,长度约为 20~24 个核苷酸,可以结合到 mRNA 上,从而调节基因表达^[5]。在动物中,miRNA 通常被 RNA 聚合酶 II 转录为初级 RNA,其被核 RNase III Drosha 切割成发夹状前体 miRNA(pre-miRNA),然后通过出口蛋白-5 输出到细胞质中^[6]。在细胞质中,前 miRNA 被 Dicer 切割成 miRNA 双链体,其中一个臂被加载到 RNA 诱导沉默复合物(RNA-induced silencing complex, RISC)中的 Argonaute(Ago)蛋白中,并用作与蛋白编码 RNA(messenger RNA, mRNA)结合的指导序列^[7]。在动物体内,miRNA 可以被包装进外泌体或微泡中,然后分泌到细胞外环境,包括各种生物体液中,可以促进远距离细胞间通讯^[8]。自 1993 年发现第一个 miRNA lin-4 以来,现已经鉴定出 48 885 个成熟 miRNA,并将其纳入到金标准中央储存库 miRBase 中^[9]。

miRNA 通过识别同源序列并调控转录、翻译或表观遗传过程参与基因表达、细胞分化和信号转导^[10]。除了 miRNA 的调节作用外,其高稳定性及其在体液中的广泛存在也引起了极大的关注,并突出了其作为有效生物标志物的重要性^[11]。文献^[12]报道,循环 miRNA 也可以作为各种癌症以及其他已知疾病和综合征的诊断和预后的潜在生物标志物。此外,研究^[13]表明,由于 miRNA 可以很容易地被治疗干预抑制,它们可以作为后续替代治疗的选择。目前,多种 miRNA 表达水平的改变已被用作不同类型疾病的诊断标志物。因此,推测这些 miRNA 的异常表达,可能与 OSA 和 T2DM 的发生有密切关系。

2 miRNA 在 OSA 与 T2DM 共病发病机制中的作用

2.1 miRNA 对 OSA 的作用 OSA 的发生和发展是多因素的,许多研究表明其可能与组织中 miRNA 的差异表达有着密切的联系。慢性间歇性缺氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 是 OSA 的主要病理生理机制,越来越多的证据支持 OSA/IH 增加了脂肪组织代谢功能障碍的风险^[14],但其具体机制尚不清楚。脂肪细胞主要分泌大量的脂肪因子,调控机体的新陈代谢、血管内皮功能以及其他生理病理过程,而研究^[15]表明 OSA 影响脂肪组织中脂肪因子的释放。据报道,低氧时脂肪细胞中乳酸会增加,葡萄糖利用率也相应增加,诱导脂肪细胞发生胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR),并导致脂肪组织功能障碍^[16-17]。Duan et al^[18]首次使用高通量测序技术阐述了 IH 暴露时脂肪细胞的分子变化,并表明 miR-182-5p 和 miR-30c-2-3p 可能是 IH 诱导的脂肪细胞疾病的关键分子。miR-485-5p 在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS) 诱导的肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 大鼠中显著下调,其在体外减轻肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs) 的增殖和迁移,在体内改善 OSAS 诱导的 PAH,同时发现 miR-485-5p 通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 途径下调缺氧诱导因子 3 亚基 α (hypoxia inducible factor 3-alpha, HIF3 α) 表达,抑制 PI3K/Akt 途径,从而缓解 OSAS 伴高血压,这些研究^[19]表明 miR-485-5p 具有治疗 OSAS 相关高血压的潜力。Shang et al^[20]利用体外、体内和人类数据,表明 miR-210 在介导 OSA 诱导的血管风险中的潜在机制可能受到固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element binding protein 2, SREBP2)、miR-210 诱导的内皮细胞线粒体功能障碍的调节,证明 miR-210 可能是 OSA 生物标志物的合适候选者,也是后续介入研究的治疗靶点。Liu et al^[21]报告,miRNA 通过与靶基因结合调控肝激酶 B1/腺苷酸活化蛋白激酶 (liver kinase B1/AMP-activated protein kinase, LKB1/AMPK) 和鞘氨醇-1-磷酸/蛋白激酶 B/内皮一氧化氮合酶 (sphingosine-1-phosphate/protein kinase B /endothelial nitric oxide synthase, S1P/Akt/eNOS) 信号通路,上述信号通路在 OSAS 的发展中发挥着关键作用。Slouka et al^[22]报道了 miR-

499 血浆水平作为 OSAS 生物标志物的潜力。以上 miRNA 的发现,促进了人们对 OSA 的病理生理学的分子调控机制的理解。

2.2 miRNA 对 T2DM 的作用 T2DM 是指一种常见的慢性代谢紊乱,胰岛 β 细胞功能受损和胰岛素抵抗是导致血糖升高的主要原因,往往会引起多个系统的损害,故早期发现糖尿病对于疾病的管理和发展以及预防相关并发症尤为重要。近年来,随着人们对 miRNA 的深度认识,越来越多的研究表明表观遗传调控似乎也可能参与 T2DM 的发生发展。到目前为止,许多 miRNA 已被确定通过调控 β 细胞分化、葡萄糖代谢和胰岛素合成参与 T2DM 的发病机制^[23]。有研究^[24]表明在 T2DM 患者血清和糖尿病动物模型中,观察到在不同组织中,如脂肪组织、骨骼肌、和肝脏中,各种 miRNA 的表达发生改变。例如 miR-29a、miR-29c、miR-33、miR-143、miR-103/107 等表达上调,而 miR-29b、miR-338-3p 表达下调^[25-26]。Shahrokh et al^[27]研究表明了 miR-145 的表达水平在糖尿病和糖尿病前期组中是失调的,同时认为 miR-145-5p 显示出区分糖尿病患者和健康受试者的显著能力。在另一项研究中, Saeidi et al^[28]指出,miR-7-5p 和 miR-33a-5p 的表达水平在糖尿病和糖尿病前期中失调,miR-33a-5p 在区分糖尿病和健康受试者方面表现出显著的能力,这表明 miRNA 在检测 2 型糖尿病中具有潜在的诊断用途。有报道^[29]称,全血中 miR-30a-5p 和 miR-182-5p 循环水平的增加有可能预测糖尿病前期和糖尿病,对于糖尿病前期,miR-182-5p 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 高于糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin type A1c, HbA1c),说明了 miRNA 对中等血糖状态的诊断和在预测糖尿病前期方面表现出更大的潜力,提高了基于临床或生化参数的模型对糖尿病前期或糖尿病结果的预测能力。研究^[30]结果显示,miR-148b-3p 的表达在糖尿病前期和糖尿病患者中上调,而 miR-27a-3p 在糖尿病患者中下调,其表达与糖尿病前期患者的空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 水平呈负相关,前者在区分糖尿病和健康个体方面表现出显著的能力。Zhuang et al^[31]研究显示,肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α) 诱导的 3T3-L1 脂肪细胞模型中 miRNA-27a 显著上调,miRNA-27a 抑制剂可使过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 表达上调,因此,推测 miRNA-27a 介导的 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗可能通

过靶向 PPAR γ 来实现的。Chen et al^[32] 研究了喂食高脂肪饮食 (high-fat diet, HFD) 的肥胖小鼠中 miR-27a 的表达水平, 报道了 miR-27a 参与 PI3K/Akt 信号通路, 从而改善葡萄糖摄取和降低胰岛素抵抗。因此, miR-27a 可能是治疗肥胖和糖尿病胰岛素抵抗的潜在靶点。以上实验结果为 miRNA 在 T2DM 中突出的诊断应用提供了重要证据。

2.3 miRNA 对 OSA 合并 T2DM 的作用 OSA 患者发展为代谢综合征的风险极高, 代谢综合征的典型代表是 T2DM, OSA 和 T2DM 似乎具有双向关系。OSA 导致的间歇性低氧血症、自主神经系统亢进和睡眠碎片是代谢失调发展的主要原因, 其特征是胰岛素抵抗、葡萄糖不耐受、 β 细胞功能障碍和 T2DM^[33-34]。相反, 预先存在的 T2DM 会导致通气和上气道神经控制异常, 并导致周围神经病变, 从而加速 OSA 的进展^[34-35]。此外, 在 T2DM 中观察到的自主神经系统活动、氧化应激激活和炎症途径异常可能会引发进一步的睡眠呼吸紊乱^[33-34]。

有研究^[36] 表明, OSAS 引起的高胰岛素血症和 IR 是促进 T2DM 发生和进展的关键因素。肝脏、脂肪组织和肌肉作为胰岛素作用的靶组织, 可能通过不同途径受 miRNA 调控, 从而诱发靶组织发生 IR。Uchiyama et al^[37] 研究表明, 在 IH 处理的脂肪组织中, miR-452 的下调导致抵抗素、C-C 基序趋化因子配体-2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2) 和 TNF- α 的上调, 导致 IR 的发展和胰岛素敏感性的降低, 这表明 miR-452 在调控这些基因的表达中可能发挥关键作用。何金花等^[38] 研究显示, 2 型糖尿病合并 OSAS 组患者较单纯 2 型糖尿病组患者血清 miR-34a 表达水平升高, 同时也发现 miR-34a、沉默信息调节因子-1 (silent information regulatory factor-1, SIRT-1) 水平单独检测诊断 T2DM 合并 OSAS 的 AUC 分别为 0.846, 0.835, 二者联合检测诊断 T2DM 合并 OSAS 的 AUC 为 0.935, 这表明 miR-34a 与 SIRT-1 水平的检测在 T2DM 合并 OSAS 的临床诊断中可能具有一定的参考价值。上述研究表明, 这些表达失调的 miRNA 可能在早期发现 OSA 合并 T2DM 中占据重要地位, 有望成为 OSA 合并 T2DM 临床诊断的潜在标志物。

3 miRNA 在治疗 OSA 合并 T2DM 中的应用

根据目前的文献, miRNA 表达异常参与了 OSA 和 T2DM 的发生发展, 而这两种慢性疾病共享部分的病理生理通路, 因此, 可靶向调控 miRNA 的表达

从而达到治疗作用。杜平等^[39] 研究结果显示, 在暴露于 IH 的 KK-Ay 小鼠和暴露于 HG + IH 的小胶质细胞中, 肺腺癌转移相关转录子-1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcript-1, MALAT-1) 和 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing 3, NLRP3) 均高表达, 这与 miR-224-5p 的表达呈负相关, 提示 MALAT1 通过调节 miR-224-5p 来影响 NLRP3 的表达, 而上调 miR-224-5p 可以减轻小胶质细胞的炎症性激活, 最终可调节海马体中的 NLRP3/IL-1 β 途径, miR-224-5p 可能成为 OSA 合并 T2DM 治疗的潜在靶标。尽管目前报道 miRNA 相关药物在治疗 OSA 和 T2DM 及其并发症的研发较少, 初步数据比较薄弱, 但是 miRNA 靶向药物的研发有很重要的社会价值。

4 总结与展望

miRNA 虽然已被证实参与了 OSA 合并 T2DM 的发展过程, 但 miRNA 表达失调如何介导 OSA 合并 T2DM 的发病机制目前尚无定论, 在这一领域仍有大量的探索空间。目前临床医师已经意识到 T2DM 患者中存在 OSA 共存现象, 因此, 早期发现和靶向治疗这两种疾病尤为关键。虽然 miRNA 与 OSA 合并 T2DM 的相关研究仍处于早期阶段, 但针对 miRNA 靶向药物的研发、对共病的仔细评估以及更好的 CV 风险分层和心血管疾病预防至关重要。

参考文献

- Iannella G, Magliulo G, Greco A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: From symptoms to treatment [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(4): 2459.
- Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens J R, et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: A scientific statement from the American heart association [J]. *Circulation*, 2021, 144(3): e56 - 67.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109 - 19.
- Agrawal R, Spiegelman A M, Bandi V D, et al. Obstructive sleep apnea in diabetic patients is associated with higher healthcare utilization [J]. *Sleep Breath*, 2022, 26(4): 1817 - 20.
- Chen L, Heikkinen L, Wang C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. *Brief Bioinform*, 2019, 20(5): 1836 - 52.
- Bartel D P. MicroRNAs: Genomics, biogenesis, mechanism, and

- function[J]. *Cell*, 2004,116(2):281–97.
- [7] Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay[J]. *Nat Rev Genet*, 2010, 11(9):597–610.
- [8] Weber J A, Baxter D H, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids[J]. *Clin Chem*, 2010,56(11):1733–41.
- [9] Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: Annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2014,42(Database issue):D68–73.
- [10] Lu Q, Wu R, Zhao M, et al. miRNAs as therapeutic targets in inflammatory disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019,40(11):853–65.
- [11] Roderburg C, Luedde T. Circulating microRNAs as markers of liver inflammation, fibrosis and cancer[J]. *J Hepatol*, 2014,61(6):1434–7.
- [12] Mitchell P S, Parkin R K, Kroh E M, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008,105(30):10513–8.
- [13] Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Safaroghli-Azar A, et al. Contributory role of microRNAs in anti-cancer effects of small molecule inhibitor of telomerase (BIBR1532) on acute promyelocytic leukemia cell line[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019,846:49–62.
- [14] Mazzotti D R, Keenan B T, Lim D C, et al. Symptom subtypes of obstructive sleep apnea predict incidence of cardiovascular outcomes[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019,200(4):493–506.
- [15] Li A M, Ng C, Ng S K, et al. Adipokines in children with obstructive sleep apnea and the effects of treatment[J]. *Chest*, 2010,137(3):529–35.
- [16] Ota H, Fujita Y, Yamauchi M, et al. Relationship between intermittent hypoxia and type 2 diabetes in sleep apnea syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(19):4756.
- [17] Trayhurn P. Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity[J]. *Physiol Rev*, 2013,93(1):1–21.
- [18] Duan Y, Zhang S, Li Y, et al. Potential regulatory role of miRNA and mRNA link to metabolism affected by chronic intermittent hypoxia[J]. *Front Genet*, 2022,13:963184.
- [19] Xu Y, Hu T, Ding H, et al. MiR-485-5p alleviates obstructive sleep apnea syndrome with hypertension by inhibiting PI3K/AKT signaling pathway via downregulating HIF3A expression[J]. *Sleep Breath*, 2023,27(1):109–19.
- [20] Shang F, Wang S C, Gongol B, et al. Obstructive sleep apnea-induced endothelial dysfunction is mediated by miR-210[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023,207(3):323–35.
- [21] Liu Z, Ai L, Li R, et al. Analysis of miRNA expression profile in lung tissues of an intermittent hypoxia rat model[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2021,294:103741.
- [22] Slouka D, Windrichova J, Rezackova H, et al. The potential of miR-499 plasmatic level as a biomarker of obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Biomark Med*, 2021,15(12):1011–9.
- [23] LaPierre M P, Stoffel M. microRNAs as stress regulators in pancreatic beta cells and diabetes[J]. *Mol Metab*, 2017,6(9):1010–23.
- [24] Ebrahimi R, Bahraee A, Niazpour F, et al. The role of microRNAs in the regulation of insulin signaling pathway with respect to metabolic and mitogenic cascades: A review[J]. *J Cell Biochem*, 2019,120(12):19290–309.
- [25] 何丽亚,吴政治,王平,等. MiR-29b 在 2 型糖尿病和前期糖尿病患者血清中的表达及临床意义[J]. 安徽医药, 2018,22(7):1331–4.
- [26] Dou L, Wang S, Sun L, et al. Mir-338-3p mediates TNF-A-induced hepatic insulin resistance by targeting PP4r1 to regulate PP4 expression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017,41(6):2419–31.
- [27] Shahrokh S Z, Saeidi L, Sadatamini M, et al. Can miR-145-5p be used as a marker in diabetic patients? [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2022,128(5):1175–80.
- [28] Saeidi L, Shahrokh S Z, Sadatamini M, et al. Can circulating miR-7-1-5p, and miR-33a-5p be used as markers of T2D patients? [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023,129(3):771–7.
- [29] Weale C J, Matshazi D M, Davids S F G, et al. Circulating miR-30a-5p and miR-182-5p in prediabetes and screen-detected diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020,13:5037–47.
- [30] Ghoreishi E, Shahrokh S Z, Kazerouni F, et al. Circulating miR-148b-3p and miR-27a-3p can be potential biomarkers for diagnosis of pre-diabetes and type 2 diabetes: Integrating experimental and in-silico approaches[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022,22(1):207.
- [31] Zhuang Y, Li M. MiRNA-27a mediates insulin resistance in 3T3-L1 cells through the PPAR γ [J]. *Mol Cell Biochem*, 2022,477(4):1107–12.
- [32] Chen T, Zhang Y, Liu Y, et al. MiR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR- γ -mediated PI3K/AKT signaling[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019,11(18):7510–24.
- [33] Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: A state of the art review[J]. *Chest*, 2017,152(5):1070–86.
- [34] Aurora R N, Punjabi N M. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: A bidirectional association[J]. *Lancet Respir Med*, 2013,1(4):329–38.
- [35] Li M, Li X, Lu Y. Obstructive sleep apnea syndrome and metabolic diseases[J]. *Endocrinology*, 2018,159(7):2670–5.
- [36] Byun J I, Cha K S, Jun J E, et al. Dynamic changes in nocturnal blood glucose levels are associated with sleep-related features in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):17877.
- [37] Uchiyama T, Itaya-Hironaka A, Yamauchi A, et al. Intermittent hypoxia up-regulates CCL2, RETN, and TNF α mRNAs in adipocytes via down-regulation of miR-452[J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(8):1960.
- [38] 何金花,刘丹枫,高丽娟,等. 2 型糖尿病合并 OSAS 患者 miR-34a、SIRT1 水平的检测及意义[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(8):1006–9.
- [39] 杜平. lncRNA MALAT1 调控 T2DM 合并 OSA 海马神经元炎症反应的机制研究[D]. 天津:天津医科大学, 2021.