

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.10.006
文章编号: 1005-8982 (2022) 10-0030-06

糖尿病专题·论著

MicroRNA-181b对2型糖尿病胰岛素分泌调节的作用及其机制研究*

曾维新, 云川, 李晓燕, 李大伟

(海南医学院第一附属医院 内分泌科, 海南 海口 570102)

摘要: **目的** 探讨microRNA-181b(miR-181b)能否通过靶向调控NDRG2参与2型糖尿病胰岛素分泌的调节。**方法** 选用小鼠胰岛β细胞进行体外传代培养, 构建NDRG2野生型(NDRG2^{WT}-1uc)与突变型(NDRG2^{MUT}-1uc)荧光素酶报告基因质粒并进行转染, 转染结束后进行双荧光素酶报告分析。构建NDRG2过表达和敲低质粒并转染小鼠胰岛β细胞, 检测NDRG2 mRNA和蛋白表达、胰岛素分泌量。未转染的小鼠胰岛β细胞培养48 h后采用实时荧光定量聚合酶链反应检测miR-181b和NDRG2 mRNA的表达。采用葡萄糖刺激的胰岛素释放试验检测5 mmol/L和20 mmol/L葡萄糖条件下的小鼠胰岛β细胞分泌的胰岛素。**结果** ①荧光素酶报告基因实验检测发现, 各组相对荧光强度比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。miR-181b模拟物可以明显抑制NDRG2^{WT}-luc的3'端非翻译区的表达, 但对NDRG2-MUT组和Control组无明显影响; miR-181b inhibitor可以加强NDRG2^{WT}-luc的3'端非翻译区的表达, 但对NDRG2-MUT组和Control组无明显影响。②过表达组NDRG2 mRNA和蛋白相对表达量高于过表达对照组($P < 0.05$); 在5 mmol/L葡萄糖条件下, 过表达组与过表达对照组胰岛素分泌量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 在20 mmol/L葡萄糖条件下, 过表达对照组胰岛素分泌量高于过表达组($P < 0.05$)。敲低组NDRG2 mRNA和蛋白相对表达量低于敲低对照组($P < 0.05$); 在5 mmol/L葡萄糖条件下, 敲低组与敲低对照组胰岛素分泌量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 在20 mmol/L葡萄糖条件下, 敲低组胰岛素分泌量高于敲低对照组($P < 0.05$)。③5 mmol/L葡萄糖组与对照组的miR-181b和NDRG2 mRNA相对表达量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 20 mmol/L葡萄糖组miR-181b相对表达量高于对照组和5 mmol/L葡萄糖组($P < 0.05$), NDRG2 mRNA相对表达量低于对照组和5 mmol/L葡萄糖组($P < 0.05$)。④5 mmol/L葡萄糖条件下, Control组、miR-181b mimics组、miR-181b inhibitor组胰岛素分泌量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。在20 mmol/L葡萄糖条件下, miR-181b mimics组胰岛素分泌量高于Control组($P < 0.05$), miR-181b inhibitor组胰岛素分泌量低于Control组和miR-181b mimics组($P < 0.05$)。**结论** miR-181b可以通过靶向抑制NDRG2的表达来提高胰岛素的分泌。

关键词: 2型糖尿病; microRNA-181b; NDRG2; 荧光素酶报告基因实验; 胰岛素

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

The regulatory role of microRNA-181b in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus and the underlying mechanisms*

Wei-xin Zeng, Chuan Yun, Xiao-yan Li, Da-wei Li

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China)

Abstract: Objective To explore whether microRNA181-b (miR-181b) could target on NDRG2 to regulate

收稿日期: 2021-09-17

* 基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目(No: 20A200012)

[通信作者] 李大伟, E-mail: Lidawei0898@163.com; Tel: 18689839588

the insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. **Methods** MIN6 cells were cultured in vitro and NDRG2 wild-type (NDRG2 WT-luc) and mutant (NDRG2 MUT-luc) luciferase reporter gene plasmids were constructed and transfected. After transfection, the dual luciferase reporter assay was performed. The NDRG2 overexpression and knockdown plasmids were constructed and transfected into MIN6 cells. The mRNA and protein expressions of NDRG2 and the insulin secretion were detected. After 48-hour culture of MIN6 cells without transfection, the mRNA expressions of miR-181b and NDRG2 were detected. The glucose stimulated insulin release assay was performed under the condition of 5 mmol/L and 20 mmol/L of glucose to detect the insulin secretion. **Results** The luciferase reporter assay showed that the relative fluorescence intensity was different among the groups ($P < 0.05$). The miR-181b mimics could significantly inhibit the expression of the 3'-untranslated region of NDRG2WT-luc, but had no effect on NDRG2 MUT-luc and control plasmids. On the contrary, miR-181b inhibitor could enhance the expression of the 3'-untranslated region of NDRG2 WT-luc, but had no effect on NDRG2 MUT-luc and control plasmids. The overexpression of NDRG2 significantly increased the mRNA and protein expressions of NDRG2 ($P < 0.05$). With a glucose concentration of 5 mmol/L, there was no significant difference in the insulin secretion between the overexpression group and the control group ($P > 0.05$). When the glucose concentration was set at 20 mmol/L, the insulin secretion was significantly reduced in the overexpression group ($P < 0.05$). The knockdown of NDRG2 significantly decreased the mRNA and protein expressions of NDRG2 ($P < 0.05$). With a glucose concentration of 5 mmol/L, there was no significant difference in the insulin secretion between the knockdown group and the control group ($P > 0.05$). When the glucose concentration was set at 20 mmol/L, the insulin secretion was significantly elevated in the knockdown group ($P < 0.05$). The relative mRNA expressions of miR-181b and NDRG2 were not different between the 5 mmol/L glucose group and the control group ($P > 0.05$). In contrast, the relative mRNA expression of miR-181b in the 20 mmol/L glucose group was higher than that of the control group and the 5 mmol/L glucose group ($P < 0.05$), while the relative mRNA expression of NDRG2 in the 20 mmol/L glucose group was lower than that of the control group and the 5 mmol/L glucose group ($P < 0.05$). Under the condition of 5 mmol/L of glucose, there was no difference in the insulin secretion among the control group, miR-181b mimics group and miR-181b inhibitor group ($P > 0.05$). When the glucose concentration was 20 mmol/L, the insulin secretion was greater in the miR-181b mimics group than that in the control group ($P < 0.05$), whereas the insulin secretion was lower in the miR-181b inhibitor group compared with the control group and the miR-181b mimics group ($P < 0.05$). **Conclusions** The miR-181b can improve the insulin secretion by targeted inhibition of NDRG2 expression.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; miR-181b; NDRG2; luciferase reporter assay; insulin

糖尿病是一种常见的内分泌疾病,包括 1 型和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM), 其中 T2DM 可发生于任何年龄,是最主要的糖尿病类型。随着我国人民生活水平的提高和饮食方式的改变, T2DM 发病率逐年升高。目前约 11.6% 成年人患 T2DM, 预计到本世纪 40 年代,国内糖尿病患者将会超过 6 亿^[1]。胰岛 β 细胞功能缺陷导致的胰岛素缺乏和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是 T2DM 患者发病的最主要原因^[2]。MicroRNA (miRNA) 是一种具有保守序列的微小 RNA, 可以通过抑制或促进 RNA 降解来调节后续基因的表达。有研究发现, 肥胖与瘦人群的 miRNA 表达有显著差异^[3], 而肥胖引起的脂质超载与 T2DM 发病关系密切。DEGHANI 等^[4] 发现, T2DM 患者血清 miR-181b 水平异常。NDRG2 是 NDRG 家族成员, 与 miRNA 类似, 具有高度保守性。近年来研究发现, NDRG2 在糖尿病小鼠的胰腺

中异常表达, 可能参与胰岛素分泌^[5]; 同时肿瘤相关研究发现, NDRG2 可能是 miR-181b 的下游靶基因^[6]。基于此, 本研究观察 miR-181b 能否通过靶向调控下游基因 NDRG2 参与 IR, 探究其在 T2DM 发病中的机制。

1 材料与方法

1.1 细胞株、主要试剂及仪器

细胞株选用小鼠胰岛 β 细胞 (美国 ATCC)。荧光素酶检测试剂盒 (美国 Biovision 公司), miR-181b 模拟物、miR181b inhibitor、阴性对照 (上海吉满生物科技有限公司), 转染试剂盒 (赛默飞世尔科技中国有限公司), NDRG2 单克隆抗体、二抗 (英国 Abcam 公司), 辣根过氧化物酶 (北京中杉金桥生物技术公司), 二氧化碳培养箱 (常州恒隆仪器有限公司), 酶标仪 (赛默飞世尔科技中国有限公司), 二级生物

安全柜(BSC-1100IIA2-X, 济南欧莱博科学仪器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 采用含 10 $\mu\text{L/L}$ β -巯基乙醇和 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养液培养小鼠胰岛 β 细胞, 培养条件为: 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% 二氧化碳培养箱恒温培养, 当细胞生长至融合度 > 80% 开始进行细胞传代。

1.2.2 转染 首先使用预测软件 Targetscan (<http://www.targetscan.org>) 和 miRanda (<http://www.microrna.org/microrna/home.do>) 进行靶基因预测, 利用 Primer 5.0 软件进行引物设计, 构建 NDRG2 野生型(NDRG2^{WT}-luc) 与突变型(NDRG2^{MUT}-luc) 荧光素酶报告基因质粒。

1.2.3 荧光素酶报告基因实验检测相对荧光强度 将培养后的小鼠胰岛 β 细胞接种于 24 孔板, 继续培养过夜, 待完全贴壁后采用脂质体转染法转染, 分为 Control 组(阴性对照)、NDRG2-WT 组(转染 NDRG2^{WT}-luc)、NDRG2-MUT 组(转染 NDRG2^{MUT}-luc)、miR-181b mimics+NDRG2-WT 组(转染 miR-181b 模拟物和 NDRG2^{WT}-luc)、miR-181b mimics+NDRG2-MUT 组(转染 miR-181b 模拟物和 NDRG2^{MUT}-luc)、miR-181b inhibitor+NDRG2-WT 组(转染 miR-181b inhibitor 和 NDRG2^{WT}-luc)、miR-181b inhibitor+NDRG2-MUT 组(转染 miR-181b inhibitor 和 NDRG2^{MUT}-luc)。转染 48 h 的细胞将用于后续实验。转染结束后检测海肾和萤火虫荧光素酶的荧光强度, 以两者的比值来衡量相对活性, 反映 miR-181b 与 NDRG2 结合情况。

1.2.4 过表达和抑制 NDRG2 根据 LipofectamineTM 2000 试剂盒说明书进行操作, 所有质粒购自美国 Addgene 公司。将 pLenti6-NDRG2(过表达组)、pLenti6-Cherry(过表达对照组)、pLKO-NDRG2 shRNA(敲低组)、pLKO-Scramble(敲低对照组) 分别与 psPAX2 质粒、pMD2.G 质粒共同转染至小鼠胰岛 β 细胞, 转染后 48 h 取上清液, 采用实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 检测 NDRG2 mRNA 的表达(按 2^{- $\Delta\Delta\text{Ct}$} 法计算相对表达量); Western blotting 检测 NDRG2 蛋白的表达; 葡萄糖刺激的胰岛素释放试验检测低浓度(5 mmol/L) 和高浓度(20 mmol/L) 葡萄糖条件下的胰岛素分泌量。

1.2.5 qRT-PCR 检测 miR-181b 和 NDRG2 mRNA 未转染的小鼠胰岛 β 细胞培养 48 h 后, 予以低浓度(5 mmol/L) 和高浓度(20 mmol/L) 葡萄糖刺激, 收集上清液, 以未加入葡萄糖为对照组, 采用 qRT-PCR 检测 5 mmol/L 葡萄糖组、20 mmol/L 葡萄糖组及对照组小鼠胰岛 β 细胞内源性 miR-181b 和 NDRG2 mRNA 表达。

1.2.6 葡萄糖刺激的胰岛素释放试验检测胰岛素分泌量 在低浓度(5 mmol/L) 和高浓度(20 mmol/L) 葡萄糖条件下, 将 miR-181b 模拟物(miR-181b mimics 组)、miR-181b 抑制剂(miR-181b inhibitor 组)、阴性对照(Control 组) 转染至小鼠胰岛 β 细胞中, 转染 48 h 后采用葡萄糖刺激的胰岛素释放试验检测胰岛素分泌量。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组比较用方差分析, 进一步两两比较用 *t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组相对荧光强度比较

Control 组相对荧光强度为 (100.00 \pm 1.01)%、NDRG2-WT 组为 (104.20 \pm 3.04)%、NDRG2-MUT 组为 (98.00 \pm 2.12)%、miR-181b mimics+NDRG2-WT 组为 (63.27 \pm 5.16)%、miR-181b mimics+NDRG2-MUT 组为 (96.67 \pm 2.23)%、miR-181b inhibitor+NDRG2-WT 组为 (133.59 \pm 4.48)%、miR-181b inhibitor+NDRG2-MUT 组为 (97.13 \pm 1.0)%。各组相对荧光强度比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 46.325, P = 0.000$)。见图 1。

荧光素酶报告基因实验检测发现, miR-181b 模拟物可以明显抑制 NDRG2^{WT}-luc 的 3'-端非翻译区的表达, 但对 NDRG2-MUT 组和 Control 组无明显影响; miR-181b inhibitor 可以加强 NDRG2^{WT}-luc 的 3'-端非翻译区的表达, 但对 NDRG2-MUT 组和 Control 组无明显影响。说明 miR-181b 可以通过与 NDRG2 的 3'-端非翻译区结合来调控 NDRG2 的表达。

2.2 NDRG2 对胰岛素分泌的影响

过表达组与过表达对照组 NDRG2 mRNA 和蛋

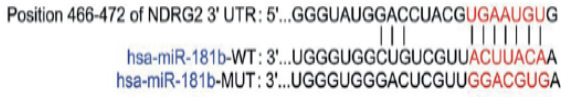


图 1 miR-181b 与 NDRG2 靶基因结合位点示意图

白相对表达量比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 过表达组均高于过表达对照组。在 5 mmol/L 葡萄糖条件下, 过表达组与过表达对照组胰岛素分泌量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 20 mmol/L 葡萄糖条件下, 过表达组与过表达对照

组胰岛素分泌量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 过表达对照组高于过表达组。见表 1 和图 2。

敲低组与敲低对照组 NDRG2 mRNA 和蛋白相对表达量比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 敲低组均低于敲低对照组。在 5 mmol/L 葡萄糖条件下, 敲低组与敲低对照组胰岛素分泌量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 20 mmol/L 葡萄糖条件下, 敲低组与敲低对照组胰岛素分泌量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 敲低组高于敲低对照组。见表 2 和图 2。

表 1 过表达组与过表达对照组 NDRG2 mRNA 和蛋白相对表达量、胰岛素分泌量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NDRG2 mRNA	NDRG2 蛋白	5 mmol/L 葡萄糖时胰岛素/IU	20 mmol/L 葡萄糖时胰岛素/IU
过表达对照组	1.00 ± 0.01	1.02 ± 0.01	336.98 ± 45.71	712.34 ± 55.27
过表达组	5.48 ± 1.21	4.66 ± 1.05	327.51 ± 33.84	488.95 ± 61.02
<i>t</i> 值	9.069	8.491	0.408	6.646
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.692	0.000

表 2 敲低组与敲低对照组 NDRG2 mRNA 和蛋白相对表达量、胰岛素分泌量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	NDRG2 mRNA	NDRG2 蛋白	5 mmol/L 葡萄糖时胰岛素/IU	20 mmol/L 葡萄糖时胰岛素/IU
敲低对照组	1.00 ± 0.01	1.01 ± 0.01	344.56 ± 39.83	747.80 ± 60.35
敲低组	0.47 ± 0.11	0.42 ± 0.09	338.35 ± 44.12	1 056.79 ± 88.64
<i>t</i> 值	11.754	15.960	0.256	7.058
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.803	0.000

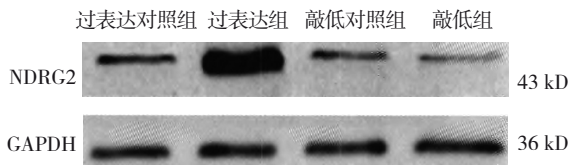


图 2 NDRG2 蛋白的表达

2.3 高糖刺激对小鼠胰岛 β 细胞内源性 miR-181b 和 NDRG2 mRNA 表达的影响

5 mmol/L 葡萄糖组、20 mmol/L 葡萄糖组及对照组小鼠胰岛 β 细胞内源性 miR-181b 和 NDRG2 mRNA 相对表达量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较结果: 5 mmol/L 葡萄糖组与对照组的 miR-181b 和 NDRG2 mRNA 相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 20 mmol/L 葡萄糖组 miR-181b 相对表达量高于对照组和 5 mmol/L 葡萄糖组 ($P < 0.05$), NDRG2 mRNA 相对表达量低于对照组和 5 mmol/L 葡萄糖组 ($P < 0.05$)。

见表 3。

表 3 3 组小鼠胰岛 β 细胞内源性 miR-181b 和 NDRG2 mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-181b	NDRG2 mRNA
对照组	1.00 ± 0.02	1.00 ± 0.03
5 mmol/L 葡萄糖组	1.25 ± 0.33	0.95 ± 0.11
20 mmol/L 葡萄糖组	2.32 ± 0.40 [†]	0.78 ± 0.14 [†]
<i>F</i> 值	32.860	7.343
<i>P</i> 值	0.000	0.000

注: †与 5 mmol/L 葡萄糖组和对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 miR-181b 对胰岛素分泌的影响

5 mmol/L 葡萄糖条件下, Control 组、miR-181b mimics 组、miR-181b inhibitor 组胰岛素分泌量比较, 经方差分析, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在 20 mmol/L 葡萄糖条件下, 3 组胰岛素分泌量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两

两比较结果: miR-181b mimics 组高于 Control 组 ($P < 0.05$), miR-181b inhibitor 组低于 Control 组和 miR-181b mimics 组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同浓度葡萄糖条件下各组胰岛素分泌量比较
(IU, $\bar{x} \pm s$)

组别	5 mmol/L 葡萄糖时 胰岛素	20 mmol/L 葡萄糖时 胰岛素
Control 组	321.69 \pm 22.56	843.56 \pm 36.17
miR-181b mimics 组	354.15 \pm 29.03	1 179.58 \pm 112.60 ^①
miR-181b inhibitor 组	319.22 \pm 33.14	426.43 \pm 17.85 ^②
F 值	2.812	179.12
P 值	0.091	0.000

注: ①与 Control 组比较, $P < 0.05$; ②与 miR-181b mimics 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

T2DM 占总的糖尿病人群的 90% 以上, 是主要的糖尿病类型, 也是仅次于心血管疾病和恶性肿瘤的严重危害人类健康的慢性疾病, 该病由基因和环境等多种因素导致, 主要特征是胰岛素相对或绝对不足导致高血糖状态, 胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能障碍导致骨骼肌、肝脏、脂肪等组织发生胰岛素抵抗是 T2DM 发病的主要原因。胰岛素是由胰岛 β 细胞分泌的特异性激素, 可以通过与肌肉、肝脏和脂肪等组织上的特异性受体结合, 来调节葡萄糖代谢, 维持血液葡萄糖稳定状态。胰岛素的分泌不仅受胰岛素基因的调控, 而且受外源性营养物质和内源性因子的影响。随着分子生物学的飞跃发展, 近年来研究发现糖尿病患者 miRNA 谱表达异常^[7], miRNA 异常表达可能与胰岛 β 细胞功能障碍、T2DM 病情进展关系密切。

miRNA 是一类短链的非编码 RNA, 可以通过与其他靶基因的 3'-非编码区结合, 来调控其他 RNA 的转录和翻译。有研究表明, miR-181b 在肥胖小鼠中低表达, 外源性注射 miR-181b 后其胰岛素敏感性提高^[8]。COPIER 等^[9]报道外周循环 miR-181b 是糖尿病心肌病的生物标志物, 可能是研究 T2DM 的新靶点。本研究前期预实验发现 NDRG2 上可能存在 miR-181b 的靶向结合位点, 且两者都与胰岛素抵抗关系密切, 故本研究以小鼠胰岛 β 细胞株为研究对象, 观察 miR-181b 是否能够通过靶向调控 NDRG2

参与 T2DM 的发生、发展。荧光素酶报告基因实验检测结果发现, miR-181b mimics 和 inhibitor 可以显著影响野生型 NDRG2^{WT}-luc 的 3'-端非翻译区表达, 但对突变型 NDRG2^{MUT}-luc 和阴性对照无明显影响, 提示 miR-181b 可以通过与 NDRG2 的 3'-端非翻译区结合来调控 NDRG2 的表达。高楠等^[10]在胃癌细胞的培养过程中同样发现 miR-181b 能与 NDRG2 的 3'-UTR 结合, 提示 miR-181b 可以与 NDRG2 的 3'-UTR 结合。

小鼠胰岛 β 细胞的胰岛素分泌功能与人体胰腺有高度相似性, 是研究胰岛素分泌和糖尿病的理想细胞株之一。LI 等^[11]在肾癌细胞中发现, 提高 miR-181b 表达能抑制包括 NDRG2 在内的多种基因表达。高楠等^[10]在胃癌细胞中通过荧光素酶报告基因分析发现 NDRG2 为 miR-181b 的下游靶基因, 提出通过抑制 miR-181b 的表达来抑制 NDRG2, 进一步干扰细胞侵袭作用。NDRG2 属于 NDRG 家族一员, 位于染色体 14q11.1, 其在进化上非常保守, 提示该基因在人类生命过程中具有重要作用。NDRG2 高表达于人体骨骼肌中, 不仅参与肿瘤、氧化应激、细胞分化、增殖、凋亡等众多生理活动^[12], 而且可能通过蛋白激酶 Akt 磷酸化调节胰岛素分泌^[12]。有学者通过 Western blotting 检测糖尿病小鼠胰岛和骨骼肌 NDRG2, 发现胰腺 NDRG2 表达增强^[14]。本研究通过过表达和敲低 NDRG2 基因来验证 NDRG2 是否能直接影响胰岛素分泌, 结果发现在 20 mmol/L 高糖刺激下, 过表达组胰岛素分泌量显著降低, 而敲低组则显著升高, 提示 NDRG2 对胰岛素分泌具有抑制作用。为了进一步探讨 miR-181b 对 NDRG2 的靶向调控是否会影响小鼠胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 本研究进一步检测了胰岛素分泌量, 结果发现在 20 mmol/L 葡萄糖刺激下, 小鼠胰岛 β 细胞内源性 miR-181b 相对表达量显著升高, NDRG2 mRNA 相对表达量显著降低, 但是在 5 mmol/L 葡萄糖刺激下无显著变化, 说明高糖刺激会影响小鼠胰岛 β 细胞内源性 miR-181b 和 NDRG2 mRNA 表达变化, 这 2 个基因可能直接参与胰岛素分泌的调控。进一步添加 miR-181b mimics 和 miR-181b inhibitor 并给予 20 mmol/L 葡萄糖刺激后发现, miR-181b mimics 能显著提高 NDRG2 表达, 同时胰岛素分泌量显著升高, 而 miR-181b inhibitor 能显著下调 NDRG2 表达, 且胰

胰岛素分泌量随之下降。这为 miR-181b 能通过靶向调控 NDRG2 介导胰岛素分泌, 并参与 T2DM 的发病过程提供了直接证据。

综上所述, miR-181b 不影响小鼠胰岛 β 细胞增殖, 但可以通过靶向抑制 NDRG2 的表达来提高胰岛胰岛素分泌, 可以为 T2DM 的发病机制研究和治疗提供新思路。

参 考 文 献 :

- [1] 胡如英, 何青芳, 潘劲, 等. 2 型糖尿病患者体质指数变化与心血管病其他危险因素的相关研究[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(7): 1194-1199.
- [2] KAUR P, KOTRU S, SINGH S, et al. Role of miRNAs in the pathogenesis of T2DM, insulin secretion, insulin resistance, and β cell dysfunction: the story so far[J]. J Physiol Biochem, 2020, 76: 485-502.
- [3] 段佳琪, 刘辉, 陈静, 等. 2 型糖尿病患者脂肪组织 CD14(+) 细胞基因表达的变化及其与环境因子的关系[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(1): 1-10.
- [4] DEHGHANI M R, ZARCH S, MEHRJARDI M, et al. Evaluation of miR-181b and miR-126-5p expression levels in T2DM patients compared to healthy individuals: Relationship with NF- κ B gene expression[J]. EDN, 2020, 67(7): 454-460.
- [5] LAN S, LIU X W, HOU W G, et al. NDRG2 is highly expressed in pancreatic β cells and involved in protection against lipotoxicity[J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(8): 1371-1381.
- [6] 王雷, 于东升, 赵临潇, 等. miR-181b 通过下调 CYLD 蛋白影响甲状腺乳头状癌细胞的增殖和凋亡[J]. 局解手术学杂志, 2018, 27(5): 322-325.
- [7] 袁俊菲, 林杰, 李晓军. miRNA: 2 型糖尿病潜在的新型生物标志物[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(6): 434-436.
- [8] CHAKRABORTY C, DOSS C, 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]. WIREs RNA, 2016, 118(5): 810-821.
- [9] COPIER C U, LEON L, FERNANDEZ M, et al. Circulating miR-19b and miR-181b are potential biomarkers for diabetic cardiomyopathy[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13514.
- [10] 高楠, 温博, 桑力轩, 等. miR-181b 靶向 NDRG2 对胃癌细胞 SGC-7901 侵袭迁移能力的影响[J]. 解剖科学进展, 2018, 24(3): 306-309.
- [11] LI W, SONG Y Y, RAO T, et al. CircCSNK1G3 up-regulates miR - 181b to promote growth and metastasis via TIMP3 - mediated epithelial to mesenchymal transitions in renal cell carcinoma[J]. J Cell Mol Med, 2021, 15: 1-12.
- [12] MONFARED M M, ZAREI M A, DEHBIDI G R, et al. NDRG2 regulates the expression of genes involved in epithelial mesenchymal transition of prostate cancer cells[J]. Iran J Med Sci, 2019, 44(2): 118-126.
- [13] DAS A, ALSHAREEF M, HENDERSON JR F, Ganoderic acid A/DM-induced NDRG2 over-expression suppresses high-grade meningioma growth[J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(7): 1138-1145.
- [14] 沈岚, 胡晓兰, 刘新平. NDRG2 在糖尿病小鼠和正常小鼠胰岛、心肌和肾中的表达[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2008, 17(5): 407-411.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 曾维新, 云川, 李晓燕, 等. MicroRNA-181b 对 2 型糖尿病胰岛素分泌调节的作用及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10): 30-35.

Cite this article as: ZENG W X, YUN C, LI X Y, et al. The regulatory role of microRNA-181b in insulin secretion in type 2 diabetes mellitus and the underlying mechanisms[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(10): 30-35.