

## 白藜芦醇通过抑制 miR-27b 表达促进白色脂肪细胞的棕色化功能

孔小岑,刘炳丽,严仍娜,马建华\*

(南京医科大学附属南京医院内分泌科,江苏 南京 210006)

**[摘要]** **目的:**探讨白藜芦醇对小鼠原代白色脂肪细胞棕色化功能的影响,研究白藜芦醇调控白色脂肪棕色化功能可能的分子机制。**方法:**从 C57BL/5J 小鼠的腹股沟处分离皮下前脂肪细胞,诱导分化后使用不同浓度的白藜芦醇(0~50  $\mu\text{mol/L}$ )刺激 48 h,运用 RT-PCR 检测棕色标志因子基因及相关的 miR-27b 表达情况。为了验证 miR-27b 的作用,在细胞内过表达 miR-27b,同时予白藜芦醇刺激,运用 RT-PCR 和 Western blot 检测相关重要转录因子的基因及蛋白表达。**结果:**白藜芦醇促进了小鼠原代白色脂肪细胞棕色化功能基因的表达,抑制了原代白色脂肪细胞 miR-27b 表达,并呈剂量效应。过表达 miR-27b 显著抑制了白藜芦醇增强棕色化标志基因 mRNA 表达的作用。在蛋白水平上,过表达 miR-27b 同样抑制了白藜芦醇增强其靶基因 PRDM16 和棕色标记基因 UCP1 蛋白表达的作用。**结论:**白藜芦醇通过抑制 miR-27b 表达增强了白色脂肪细胞的棕色化功能,从而为临床有效改善机体能量代谢、防治代谢综合征提供了新策略。

**[关键词]** 白藜芦醇;miR-27b;白色脂肪细胞;棕色化功能

**[中图分类号]** R589.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)11-1547-05

**doi:**10.7655/NYDXBNS20151110

## Resveratrol promotes the browning of white adipocytes via suppressing miR-27b expression

Kong Xiaocen, Liu Bingli, Yan Rengna, Ma Jianhua\*

(Department of Endocrinology, Nanjing Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the role of resveratrol in regulating the browning of mouse primary white adipocytes and find out the related molecular mechanisms. **Methods:** Primary subcutaneous preadipocytes were isolated from the groin of C57BL/5J mice and induced for differentiation. The cells were treated with different concentrations (0-50  $\mu\text{mol/L}$ ) of resveratrol to analyze the resveratrol's effect on the browning of white adipocytes. Real-time PCR was performed to detect the mRNA expression of BAT-specific genes and miR-27. mimic-miR-27b was transfected into primary cells to increase miR-27b expression, then, resveratrol (50  $\mu\text{mol/L}$ ) was performed to stimulate these cells. We used real-time PCR and Western blot to measure mRNA and protein levels of BAT-specific genes in these cells. **Results:** Resveratrol promoted the expression of BAT-specific genes and suppressed miR-27b expression in a concentration-dependent manner in mouse white adipocytes. Overexpression of miR-27b significantly inhibited the resveratrol action on the mRNA expression of BAT-specific genes. At the protein level, overexpression of miR-27b also suppressed the resveratrol action on the PRDM16 and UCP1 protein levels in mouse white adipocytes. **Conclusion:** Our data showed that resveratrol promoted the browning of mouse white adipocytes via suppressing miR-27b expression. MiR-27b might provide a potential therapeutic target for the treatment of obesity and metabolic syndrome.

**[Key words]** resveratrol; miR-27b; white adipocytes; browning of white adipocytes

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(11): 1547-1551]

肥胖病已成为一种全球性的流行病。最新的调查显示,全世界超重及肥胖人群总数从 1980 年

8.57 亿增长到 2013 年 21 亿,而全球 6.71 亿肥胖人群中,一半以上人群集中在 10 个国家,美国居于榜首,占全球肥胖人数的 13%,中国则位列第 2 位<sup>[1]</sup>。体重增加是持续的能量摄入与消耗失衡的结果,过剩的能量储存在白色脂肪中,特别是内脏部位脂肪堆积,伴随它产生的胰岛素抵抗、2 型糖尿病、高血

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金(81400840)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: majianhua196503@

126.com

压、动脉粥样硬化以及各种代谢综合征,严重危及人类健康<sup>[2]</sup>。

哺乳动物体内存在两种脂肪组织,即白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)和棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)。白色脂肪主要以甘油三酯的形式储存能量;棕色脂肪的主要特点是多腔的脂滴以及较多数量的线粒体,并且表达解耦联蛋白-1(uncoupling protein-1, UCP1),产生 ATP 消耗能量。人体组织学研究发现棕色和白色脂肪细胞是混合存在的<sup>[3]</sup>。近年研究也发现,白色脂肪也能发挥类似棕色脂肪产热功能,在寒冷刺激、增加社会活动及一些重要的转录因子 PRDM16(PRDM16-BF1-RIZ1 homologous domain containing 16)的调控下,白色脂肪组织也能够呈现棕色脂肪小脂滴的形态,并发挥棕色脂肪产热耗能的功能,机体能量消耗显著增加,体重体脂下降,同时血糖、胰岛素敏感性均明显改善<sup>[4-6]</sup>。因此,与棕色脂肪一样,白色脂肪棕色化也能促进能量消耗、改善机体代谢,目前增强白色脂肪棕色化功能已成为防治机体代谢紊乱的新靶点。

白藜芦醇(resveratrol, Res)是从红葡萄酒中提取的一种多酚类化合物,为 NAD<sup>+</sup>依赖的脱乙酰酶 SIRT1(silent mating type information regulation 2 homolog 1)的天然激活剂<sup>[7]</sup>,具有与卡路里限制类似的作用,包括延缓衰老、心血管保护、抗肿瘤、抗氧化及抗炎,并有抵抗高脂饮食诱导肥胖和改善糖脂代谢的作用<sup>[8]</sup>。在转录水平上,SIRT1 去乙酰化过氧化酶活化增生受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ) 进而招募 PRDM16 来促进白色脂肪的棕色化产热功能,进而改善代谢及胰岛素敏感性<sup>[9]</sup>。大量动物实验研究发现,Res 能够增强棕色脂肪的产热功能和白色脂肪类棕色化的作用,进而降低体重和脂肪堆积,改善代谢紊乱<sup>[10-11]</sup>。但 Res 对白色脂肪棕色化功能影响的分子机制仍不明确。目前有研究发现 miRNA 在调控白色脂肪棕色化功能中发挥重要作用。研究发现寒冷刺激后 BAT 和皮下白色脂肪中的 miR-133 表达降低,miR-133 通过负性调节其靶基因 PRDM16,抑制了前脂肪细胞分化为成熟的棕色脂肪细胞,降低细胞内线粒体的活性<sup>[12]</sup>。我们前期研究也发现 miR-27b 可作用其靶基因 PRDM16 抑制白色脂肪棕色化功能<sup>[13]</sup>。因此,本文旨在研究 Res 通过 miRNA 调节白色脂肪棕色化功能的可能分子机制,为防治机体代谢紊乱提供新策略。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

DMEM 高糖培养基、II 型胶原酶、牛血清白蛋白(Gibco 公司,美国);含 Ca<sup>2+</sup>、Mg<sup>2+</sup> PBS 溶液(上海基然公司);PCR 引物、TRIzol (Invitrogen 公司,美国);RT-PCR 试剂盒、RNA 酶抑制剂、M-MLV、dNTP 等(Promega 公司,美国);Res(Sigma 公司,美国);anti-UCP1 抗体(Abcam 公司,英国),anti- $\beta$ -actin 抗体(Santa Cruz 公司,美国);Pre-miR<sup>TM</sup> miR-27b Precursor、转染试剂 siPORT<sup>TM</sup> NeoFX<sup>TM</sup> Transfection Agent(Ambion 公司,美国)。实时定量 PCR 仪(ABI 公司,美国),凝胶成像系统(Bio-Rad 公司,美国),CO<sub>2</sub> 培养箱(Thermo 公司,美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 原代前脂肪细胞分离与培养

将 3 周龄雄性 C57B6 小鼠(购自南京大学模式动物中心)脱颈处死后,分离腹股沟处皮下脂肪组织(即白色脂肪),分别将脂肪组织剪碎,置于消化液中 37℃ 水浴 30~45 min,直至脂肪组织完全消化成细胞悬液,300 目筛网过滤,收集滤液离心,弃上清;使用 DMEM 完全培养液重悬细胞,将细胞悬液吹打混匀,接种于细胞培养板;置于 37℃ 含 5% CO<sub>2</sub> 培养箱中,4 h 后洗涤换液。

#### 1.2.2 前脂肪细胞诱导分化

原代皮下前脂肪细胞长满并出现接触抑制(d0)时开始三联诱导分化:IBMX 0.5 mmol/L+地塞米松 1 mmol/L+胰岛素 10  $\mu$ g/mL 加入含 10%FBS 的 DMEM 高糖培养液中,2 d 后(d2)加入只含 10  $\mu$ g/mL 胰岛素的 DMEM 高糖完全培养液,并予不同浓度 Res(5、25、50  $\mu$ mol/L)处理 48 h,观察相关基因变化。

#### 1.2.3 过表达 miR-27b

皮下前脂肪细胞生长密度 70%~80%时予以转染。25  $\mu$ L 的 Opti-MEM 培养基+2  $\mu$ L 的 siPORT<sup>TM</sup> NeoFX<sup>TM</sup> Transfection Agent 放入 1.5 mL EP 管中混匀室温孵育 10 min。同样 25  $\mu$ L 的 Opti-MEM 培养基(GIBCO 公司,美国)+50 nmol/L 的 mimic-miR-27b 或其对照 mimic-con(Pre-miR<sup>TM</sup> miRNA Precursor)置于 1.5 mL EP 管混匀,室温孵育 10 min。将两管混匀后再室温孵育 10 min,将孵育好的混合液逐滴加入细胞培养板中,然后用 DMEM 高糖完全培养基将总体积补齐至 500  $\mu$ L。与细胞作用 48 h 后,收取部分培养孔细胞,进行转染效率检测。其余培养孔加入诱导分化培养基。

### 1.2.4 总 RNA 抽取、cDNA 转录及实时荧光定量 PCR

总 RNA 提取:用 TRIzol 按照试剂盒说明抽提总 RNA,并进行浓度测定。吸取 1  $\mu\text{g}$  RNA、0.5  $\mu\text{g}$  随机引物(oligDT),加 RNase-free 水至 11  $\mu\text{L}$ ,置于 70 $^{\circ}\text{C}$ 水浴中 5 min,取出冷却后,加入 5 $\times$ M-MLV 反应缓冲液 5  $\mu\text{L}$ + 200 U M-MLV RT + 1.25  $\mu\text{L}$  dNTP (10 mmol/L)+ 25 U RNase inhibitor,混匀后置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴 1 h,逆转录为 cDNA。

miRNA 逆转录:取 1  $\mu\text{g}$  总 RNA,5 $\times$ M-MLV 反应缓冲液 4  $\mu\text{L}$ ,M-MLV(200 U/ $\mu\text{L}$ )1.0  $\mu\text{L}$ ,茎环反转录引物(10  $\mu\text{mol/L}$ )1.0  $\mu\text{L}$ ,RNase inhibitor(40 U/ $\mu\text{L}$ )0.5  $\mu\text{L}$ ,dNTP(10 mmol/L)1.0  $\mu\text{L}$ ,补水至 20  $\mu\text{L}$ 。反应条件为 42 $^{\circ}\text{C}$  60 min,85 $^{\circ}\text{C}$  10 min。

实时荧光定量 PCR:以上述细胞的 cDNA 为模板,用相关引物进行 RT-PCR 扩增。实时定量 PCR 总反应体系为 20  $\mu\text{L}$ ,反应条件为:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min;94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 15 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 15 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s,40 个循环;从 72 $^{\circ}\text{C}$ 至 94 $^{\circ}\text{C}$ ,每 0.3 $^{\circ}\text{C}$ 读取溶解曲线,持续 2 s;72 $^{\circ}\text{C}$  8 min,25 $^{\circ}\text{C}$  2 min。以  $\beta$ -actin 基因作为内参,对目的基因的表达量进行分析。

### 1.2.5 Western blot 实验

常规收集细胞,加入细胞裂解液涡旋振荡,冰上裂解 30 min,4 $^{\circ}\text{C}$  12 000 r/min 离心 10 min 取上清液。蛋白浓度测定采用 Bradford 法。加入 1/5 体积 6 $\times$ SDS 上样缓冲液,95 $^{\circ}\text{C}$ 煮 5 min,冷却离心后-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。取 40 mg 蛋白样品行 10% SDS-PAGE 电泳。用湿转法将胶上蛋白转移至 NC 膜上,5%脱脂奶粉室温封闭 1 h,加入 UCP-1 一抗,1:1 000 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜后,TBST 缓冲液洗膜 3 次,每次 15~20 min,加入辣根过氧化物酶标记的二抗,1:3 000 室温孵育 40~60 min,按上述方法洗膜,用免疫印迹化学发光试剂(ECL)显色,数字化多功能图像增强化学发光系统曝片,观察结果,使用图像编辑软件对 Western blot 检测结果进行分析。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS16.0 统计学软件对图像分析的数据进行统计学分析,所有数据的分析结果均以均数  $\pm$  标准误( $\bar{x} \pm s_x$ )表示,两组数据间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较用方差分析。 $P \leq 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同浓度 Res 对小鼠原代白色脂肪细胞棕色

化功能基因表达的影响

我们前期研究发现,原代皮下前脂肪细胞在分化第 4 天(d4)时棕色化功能基因(UCP-1、cidea、PRDM16 等)表达量最高,因此我们选择 d4 收取细胞。原代皮下前脂肪细胞铺板后 2~3 d 开始出现细胞融合,待长满并出现接触抑制(d0)时开始三联诱导分化 2 d,2 d 后(d2)加入只含 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  胰岛素的 DMEM 高糖完全培养液,并予不同浓度 Res(5、25、50  $\mu\text{mol/L}$ )处理 48 h 后收取细胞,检测细胞棕色化功能标志基因 UCP1、Cidea、PRDM16、Cox7a、Cox8b 的 mRNA 表达情况。结果发现不同浓度的 Res 刺激后,白色脂肪细胞棕色化功能基因,包括 UCP-1、Cidea、PRDM16、Cox8b 及 Cox7a 的 mRNA 均显著性升高(图 1)。

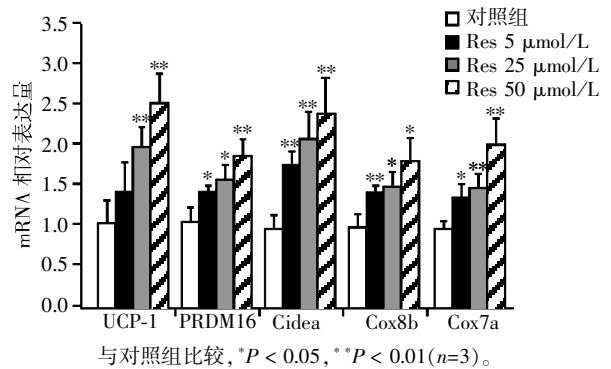


图 1 Res 促进了小鼠原代白色脂肪细胞棕色化功能基因的表达

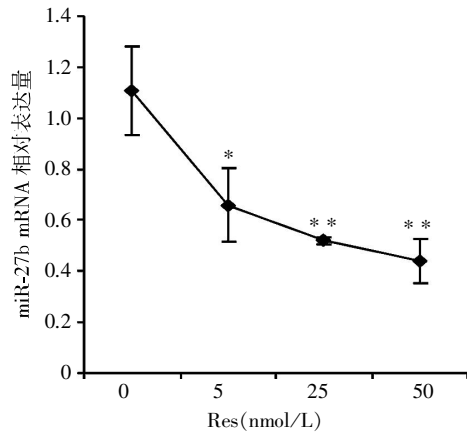
Figure 1 Res promoted the browning of mouse primary white adipocytes

### 2.2 不同浓度 Res 对小鼠原代白色脂肪细胞 miR-27b 表达的影响

通过实时荧光定量 PCR 检测在不同浓度的 Res 作用下细胞 miR-27b 的 mRNA 水平。结果显示,不同浓度的 Res 处理 48 h 后,白色脂肪细胞 miR-27b 的表达均显著性下降,呈现剂量效应,在 50  $\mu\text{mol/L}$  的 Res 作用下,miR-27b 的 mRNA 水平下降了 60% (图 2)。

### 2.3 过表达 miR-27b 抑制了 Res 对白色脂肪棕色化功能的影响

为了验证 Res 通过抑制 miR-27b 影响白色脂肪细胞棕色化功能,我们在白色前脂肪细胞中过表达 miR-27b 后同时予以 Res 处理,观察白色脂肪棕色化功能基因 mRNA 的变化。我们在小鼠原代前脂肪细胞中分别转染 mimic-miR-27b 及其对照 mimic-con,48 h 后收取部分培养孔细胞,进行转染效率检



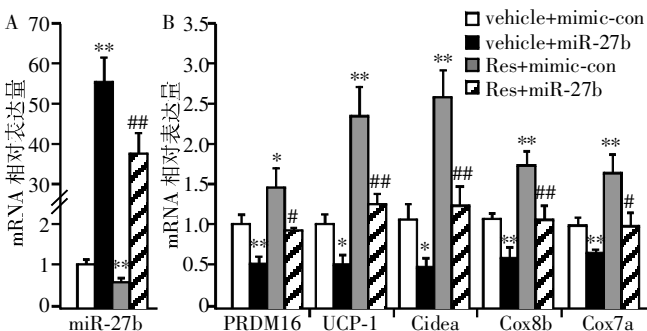
与对照组(Res 0 nmol/L)比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  ( $n=3$ )。

**图 2 Res 抑制了小鼠原代白色脂肪细胞 miR-27b 基因的表达**  
**Figure 2 Res suppressed miR-27b expression in mouse primary white adipocytes**

测,发现细胞 miR-27b 的表达量增高 60 倍(图 3A)。其余培养孔加入诱导分化培养基开始三联诱导分化 2 d, 之后加入只含 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  胰岛素的 DMEM 高糖完全培养液,并予 Res 50  $\mu\text{mol}/\text{L}$  处理 48 h 后收取细胞。结果发现,在小鼠原代白色脂肪中过表达 miR-27b, 其靶基因 PRDM16 和其他棕色化标志基因(UCP1、Cidea、Cox8b、Cox7a1)的表达均明显下降 ( $P$  均 $<0.05$ ),Res 促进了棕色化标志基因的表达 ( $P$  均 $<0.05$ ),过表达 miR-27b 显著性抑制了 Res 增强棕色化标志基因表达的作用( $P$  均 $<0.05$ ,图 3B)。

### 2.4 miR-27b 作用靶基因 PRDM16 抑制 Res 对棕色化标志 UCP-1 蛋白的作用

为了进一步在蛋白水平上评估过表达 miR-27b 对 Res 作用白色脂肪棕色化功能的影响,使用

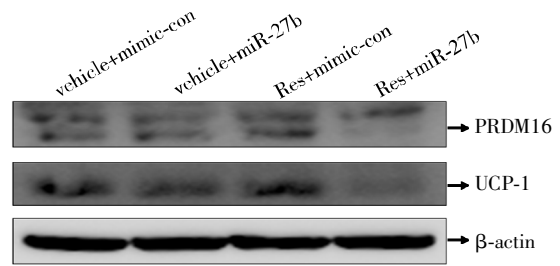


A: 各组 miR-27b mRNA 的相对表达水平; B: 各组 PRDM16、UCP-1、Cidea、Cox8b 和 Cox7a mRNA 的相对表达水平。与 vehicle+mimic-con 比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  ( $n=3$ ); 与 Res+mimic-con 比较, # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$  ( $n=3$ )。

**图 3 过表达 miR-27b 抑制了 Res 对白色脂肪棕色化功能基因表达的影响**

**Figure 3 Overexpression of miR-27b inhibited the browning of white adipocytes by Res**

Western blot 检测 UCP-1 和 PRDM16 的蛋白水平。结果与 mRNA 类似,过表达 miR-27b 后,原代白色脂肪细胞的 PRDM16 和 UCP-1 蛋白表达显著性降低(vehicle+miR-27b 与 vehicle+mimic-con 比较),Res 促进了细胞 PRDM16 和 UCP-1 的蛋白表达(Res+mimic-con 与 vehicle+mimic-con 比较),而过表达 miR-27b 显著性抑制了 Res 增强 PRDM16 和 UCP-1 蛋白表达的作用(Res+miR-27b 与 Res+mimic-con 比较)(图 4)。



**图 4 miR-27b 作用靶基因 PRDM16 抑制 Res 对棕色化功能基因蛋白 UCP-1 的作用**

**Figure 4 miR-27b targeted PRDM16 to suppress the UCP-1 protein levels in adipocytes treated by Res**

### 3 讨论

近年来关于白色脂肪棕色化功能的可塑性已取得很大进展。脂肪组织的血管内皮细胞能够分化成类棕色和白色脂肪细胞,在适当的刺激下,它们还可以相互转化以更好地满足机体的生理需求,包括能量储存和能量释放<sup>[14-15]</sup>。我们研究发现 Res 能够促进原代白色脂肪细胞棕色化功能基因的表达,增强白色脂肪棕色化的可塑性,进而发挥改善代谢的作用。一般认为,Res 通过激活 SIRT1 发挥其生物学作用,但目前研究发现 SIRT1 可能并不是 Res 的靶蛋白。Res 通过结合衰老中变异的人体蛋白 LaminA,从而激活基因 SIRT1,延缓衰老<sup>[16]</sup>。因此,Res 在机体内的作用机制有待进一步研究。

miRNA 是一种进化上十分保守的、长度 18~25 个核苷酸的小分子,研究发现 miRNA 与多种疾病相关,如糖尿病、癌症、心脏病等,同时也为我们提供了一个发掘疾病相关靶点的有效手段。miRNA 通常可以阻遏翻译、降解含有互补靶序列的信使 RNA,因此 miRNA 对基因表达调控起重要作用,决定了细胞的发生、分化、凋亡<sup>[17-18]</sup>。目前已有研究发现 miRNA 在调控白色脂肪分化及棕色化功能中发挥重要作用<sup>[12,19]</sup>。我们前期研究也发现 miR-27b 可作用其靶基因 PRDM16 抑制白色脂肪棕色化产热功能<sup>[13]</sup>。因此,本文研究 Res 是否通过 miRNA 调控白色

脂肪棕色化功能,结果发现 Res 明显抑制小鼠原代白色脂肪细胞 miR-27b 的表达,并呈现剂量效应。

miR-27b 的靶基因 PRDM16 是调控棕色脂肪功能重要的转录因子。为了验证 Res 通过抑制 miR-27b 影响白色脂肪细胞棕色化功能,我们在白色前脂肪细胞中过表达 miR-27b 后同时予以 Res 处理,结果表明过表达 miR-27b 完全抑制了 Res 增强棕色化标志基因 (UCP-1、PRDM16、Cidea、Cox8b、Cox7a)mRNA 的表达。使用 Western blot 进一步在蛋白水平上评估过表达 miR-27b 对 Res 作用白色脂肪棕色化功能的影响,结果与 mRNA 类似,过表达 miR-27b 显著性抑制了 Res 增强其靶基因 PRDM16 和棕色化标志基因 UCP-1 蛋白表达的作用。因此,本研究提示 Res 增强了原代白色脂肪细胞的棕色化功能,其可能的分子机制为:Res 通过抑制 miR-27b 的表达,从而增强靶基因 PRDM16 作用,进而促进白色脂肪的棕色化功能。

作为治疗肥胖等代谢性疾病的可能手段,白色脂肪获得棕色脂肪功能的机制已受到国内外越来越多的关注。本研究着眼于肥胖、代谢综合征这个医学热点,从调控白色脂肪棕色化功能入手,研究 Res 对白色脂肪棕色化功能的影响,发现 Res 通过抑制 miR-27b 增强了白色脂肪细胞的棕色化功能,为临床有针对地、有效改善机体能量代谢、防治代谢综合征提供了新策略。

#### [参考文献]

[1] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2014, 384(9945): 766-781

[2] Nikolopoulou A, Kadioglou NP. Obesity and metabolic syndrome as related to cardiovascular disease [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2012, 10(7): 933-939

[3] Virtanen KA, Nuutila P. Brown adipose tissue in humans [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(1): 49-54

[4] Frontini A, Cinti S. Distribution and development of brown adipocytes in the murine and human adipose organ [J]. *Cell Metab*, 2010, 11(4): 253-256

[5] Seale P, Conroe HM, Estall J, et al. Prdm16 determines the thermogenic program of subcutaneous white adipose tissue in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 96-105

[6] Cao L, Choi EY, Liu X, et al. White to brown fat pheno-

typic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(3): 324-338

[7] Borra MT, Smith BC, Denu JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(17): 17187-17195

[8] Aguirre L, Fernandez-Quintela A, Arias N, et al. Resveratrol: anti-obesity mechanisms of action [J]. *Molecules*, 2014, 19(11): 18632-18655

[9] Qiang L, Wang L, Kon N, et al. Brown remodeling of white adipose tissue by SirT1-dependent deacetylation of pargamma [J]. *Cell*, 2012, 150(3): 620-632

[10] Wang S, Liang X, Yang Q, et al. Resveratrol induces brown-like adipocyte formation in white fat through activation of AMP-activated protein kinase (AMPK)alpha1 [J]. *Int J Obest*, 2015, 39(6): 967-976

[11] Park SJ, Ahmad F, Philp A, et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases [J]. *Cell*, 2012, 148(3): 421-433

[12] Trajkovski M, Ahmed K, Esau CC, et al. MyomiR-133 regulates brown fat differentiation through Prdm16 [J]. *Nat Cell Biol*, 2012, 14(12): 1330-1335

[13] Kong X, Yu J, Bi J, et al. Glucocorticoids transcriptionally regulate miR-27b expression promoting body fat accumulation via suppressing the browning of white adipose tissue [J]. *Diabetes*, 2014, 64(2): 393-404

[14] Lo KA, Sun L. Turning WAT into BAT: a review on regulators controlling the browning of white adipocytes [J]. *Biosci Rep*, 2013, 33(5): e00065

[15] Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 478-486

[16] Liu B, Ghosh S, Yang X, et al. Resveratrol rescues SIRT1-dependent adult stem cell decline and alleviates progeroid features in laminopathy-based progeria [J]. *Cell Metab*, 2012, 16(6): 738-750

[17] Guo H, Ingolia NT, Weissman JS, et al. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels [J]. *Nature*, 2010, 466(7308): 835-840

[18] Lui PY, Jin DY, Stevenson NJ. MicroRNA: master controllers of intracellular signaling pathways [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(18): 3531-3542

[19] Karbiener M, Fischer C, Nowitsch S, et al. microRNA miR-27b impairs human adipocyte differentiation and targets PPARgamma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(2): 247-251

[收稿日期] 2015-07-21