

· 基础医学 ·

MicroRNA-190调控衰老相关的脂肪能量代谢稳态

彭丹丹¹, 李言^{2*}¹东南大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 210096; ²江南大学食品学院, 江苏 无锡 214122

[摘要] 目的:探究微小RNA(microRNA, miR)-190在衰老相关的能量代谢紊乱中的作用和潜在分子机制。方法:利用实时荧光定量PCR(real-time fluorescent quantitative -polymerase chain reaction, RT-PCR),对衰老小鼠脂肪组织中miR-190的表达水平进行检测;构建细胞衰老模型,利用RT-PCR检测脂肪细胞中miR-190的变化;利用RT-PCR检测转染miR-190的脂肪细胞中产热基因的变化;用双荧光素酶报告基因实验验证miR-190的靶基因;利用antagomir注射抑制衰老小鼠脂肪中产生miR-190,检测代谢表征。结果:衰老进程中,脂肪组织中miR-190表达升高;衰老细胞模型中,miR-190的表达同样上调;脂肪细胞中过表达miR-190会导致产热基因的表达降低;产热关键基因PRDM16是miR-190的直接靶基因;抑制衰老小鼠中miR-190的产生,可以有助于改善衰老小鼠的能量代谢稳态。结论:miR-190可能通过靶向PRDM16影响脂肪组织产热,继而影响能量代谢稳态,加速衰老。

[关键词] miR-190;衰老;脂肪组织;产热;能量代谢;PRDM16

[中图分类号] R339.6

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)12-1728-07

doi: 10.7655/NYDXBNS20211203

MicroRNA-190 regulates aging-related fat energy metabolism homeostasis

PENG Dandan¹, LI Yan²¹School of Life Science and Technology, Southeast University, Nanjing 210096; ²School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to explore the role and potential molecular mechanism of microRNA (miR)-190 in aging-related energy metabolism disorders. **Methods:** Real-time fluorescent quantitative PCR (RT-PCR) was used to detect the expression level of miR-190 in the adipose tissue of aging mice; a cellular senescence model was constructed and RT-PCR was used to detect the changes of miR-190 in adipocytes; RT-PCR was used to detect the changes in thermogenesis genes in the adipocytes transfected with miR-190; the target genes of miR-190 were verified by the dual luciferase reporter gene experiment; the metabolic homeostasis was determined in aged mice injected with miR-190 antagomir. **Results:** During the aging process, the expression of miR-190 in adipose tissue was elevated; in the senescent cell model, the expression of miR-190 was also up-regulated; overexpression of miR-190 in adipocytes would lead to a decrease in the expression of thermogenesis genes; the key genes for thermogenesis PRDM16 is the direct target gene of miR-190; inhibiting the level of miR-190 in aging mice can help improve the energy metabolism homeostasis of aged mice. **Conclusion:** miR-190 may affect adipose tissue heat production by targeting PRDM16, which in turn affects energy metabolism homeostasis and accelerates aging.

[Key words] miR-190; aging; adipose tissue; thermogenesis; energy metabolism; PRDM16

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(12): 1728-1734]

衰老通常伴随机体发生不可逆转的生理功能下降,这其中就包括能量代谢稳态。衰老相关的代

谢稳态失衡通常包括能量消耗减少、脂肪堆积以及胰岛素敏感性的降低等^[1-2]。衰老相关的代谢稳态失衡与很多代谢性疾病有着十分密切的关系,包括2型糖尿病、心血管疾病以及神经退行性疾病等^[3-6]。因此,探究衰老相关的代谢稳态失衡发生发展过程中的

[基金项目] 国家自然科学基金(31900841, 32071166)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 103008528@seu.edu.cn

分子机制并寻找潜在的干预靶点迫在眉睫^[7-8]。研究发现衰老会导致脂肪组织中microRNA的水平发生改变,从而影响能量代谢稳态^[9]。miR-190-5p(miR-190)位于染色体15q22.2的TLN2基因内含子区。最近,越来越多的相关研究表明其与人类疾病之间具有相关性,尤其是在癌症的发生和发展方面^[10]。已知miR-190在多个组织中存在表达,但是其在脂肪组织中以及衰老进程中发挥的具体作用和分子机制仍不明确^[10]。本研究对miR-190在脂肪细胞中的作用进行探究,鉴定衰老过程中miR-190水平的改变及其在衰老相关代谢稳态失衡中的作用,探讨miR-190调控脂肪组织能量代谢稳态的分子机制。

1 材料和方法

1.1 材料

小鼠模型:实验所用小鼠C57BL/6J(上海斯莱克实验动物公司),均为年龄4~8周龄的雄鼠,待其成年后进行实验。动物20~22℃恒温饲养于无特定病原体(specific pathogen free,SPF)级动物房,每12h开关照明昼夜循环,以正常饲料饲养。本研究所有小鼠实验均严格遵循动物实验“3R”原则,按照中华人民共和国国家标准《实验动物福利伦理审查指南》(GB/T27416-2014)执行。

细胞系:褐色脂肪前体细胞(brown adipose cell, BAC)细胞系,细胞培养基:改良杜氏伊格尔培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium, DMEM)+10%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)+1%青链霉素混合液(penicillin-streptomycin solution, PS)。3T3 L1细胞系,脂肪前体细胞,细胞培养基:DMEM+10%新生牛血清(newborn calf serum, NCS)+1%PS+生物素(8 mg/L)+泛酸(17 μmol/L)。所有细胞置于37℃、5% CO₂的细胞培养箱中进行培养,每天观测细胞生长状态。

泛酸酯、生物素、3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(3-isobutyl-1-methylxanthine, IBMX)、地塞米松(dexamethasone, Dex)、吲哚美辛(indometacin, Indo)和葡萄糖(D-glucose)(Sigma公司,美国);核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)反转录试剂盒、克隆用聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)酶LA Taq(TaKaRa公司,日本);蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂、SYBR GREEN实时定量PCR试剂盒(Roche公司,瑞士);蛋白定量试剂Bradford、蛋白marker PageRuler Prestained Protein Ladder和蛋白免疫印迹化学发光试剂 Super West Pico Chemiluminescent Substrate

(Thermo Fisher公司,美国);RNA抽提试剂TRIzol、转染试剂lipofectamine2000、DMEM、非必需氨基酸(non-essential amino acids, NEAA)、glutamine、0.25%胰酶(trypsin)、胎牛血清及其他细胞培养试剂(Life technologies公司,美国);荧光素酶报告基因试剂盒(Promega公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 小鼠实验

小鼠麻醉取血后处死,迅速收集褐色脂肪组织(intrascapular brown adipose tissue, iBAT)与皮下白色脂肪组织(inguinal white adipose tissue, iWAT)于液氮中速冻后保存于-80℃超低温冰箱,待进一步检测。体内miR-190 antagonist抑制剂作用通过定点注射iBAT与iWAT部位进行。

1.2.2 代谢笼

将待检测的小鼠称量体重后每只单独放入检测小室,提供充足的粮食和饮用水后密封。启动自动化小鼠新陈代谢监测系统,录入小鼠体重后开始检测。

1.2.3 HE染色

新鲜组织用8%多聚甲醛固定24~48h后脱水,石蜡包埋;修石蜡块、切片、展片、贴片、烤片(55~60℃)3~10h;将切片依次放入二甲苯中10min(2次)、无水乙醇中5min(2次)、95%乙醇中5min、80%乙醇中片刻、70%乙醇中片刻脱蜡,后双蒸水洗5min;将切片用苏木素染液染色5min后双蒸水洗片刻;将切片用0.5%盐酸酒精分色约10s,自来水洗返蓝(约20min);将切片置于70%乙醇中5min、80%乙醇中5min,然后用伊红染液(95%乙醇配制)染色约20s;将切片依次置于95%乙醇中5min、无水乙醇中5min、二甲苯+乙醇(1:1)中5min和二甲苯中5min(2次);中性树胶封片,正置显微镜观察拍摄照片。

1.2.4 细胞培养、诱导及分化

3T3L1脂肪前体细胞使用生长培养基进行普通传代培养:DMEM+10%NCS+1%PS+1%生物素/泛酸酯,细胞生长至70%左右进行传代(生长过密后传代会影响之后的细胞分化效率)。需要分化的细胞铺板生长接触抑制后继续在生长培养基中维持48h左右(克隆增殖期),用诱导培养基对该状态下的3T3L1细胞进行诱导:DMEM+10%FBS+1%PS+1%生物素/泛酸+1 μg/mL insulin+500 μmol/L IBMX+1 μmol/L Dex。此时3T3L1细胞需在诱导培养基中至少保持48h,然后换为分化培养基:DMEM+10%FBS+1%

PS+1%生物素/泛酸+1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ insulin, 分化培养基每2 d换1次液, 在诱导之后6~8 d细胞分化成熟, 出现明显的脂滴后进行后续的其他实验。

BAC褐色脂肪前体细胞使用生长培养基进行普通传代培养: DMEM+10%FBS+1%PS, 细胞生长至70%左右进行传代。将要分化的BAC细胞铺板后换为分化培养基: DMEM+10%FBS+1%PS+0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ insulin+1 nmol/L三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3), 待其生长至90%及以上用诱导培养基进行诱导: DMEM+10%FBS+1%PS+0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ insulin+1 nmol/L T3+500 $\mu\text{mol}/\text{L}$ IBMX+5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ Dex+0.125 mmol/L Indo。将BAC细胞在诱导培养基中保持48 h以上, 然后换为分化培养基, 分化培养基每2 d换1次液, 在诱导之后6~8 d细胞分化成熟, 然后每天换新鲜分化培养基, 出现明显脂滴后进行后续其他实验。

1.2.5 细胞衰老模型构建

利用 H_2O_2 与棕榈酸(palmitic acid, PA)在体外构建细胞衰老模型。在3T3L1白色脂肪前体细胞和BAC褐色脂肪前体细胞出现明显脂滴后, 进行诱导衰老处理: 分别配制用培养基稀释的100 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的 H_2O_2 溶液和200 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 的PA溶液, 随后将配制好的溶液加入模型组细胞24 h孵育。吸去含有 H_2O_2 和PA的培养基, 收取细胞样品。

1.2.6 荧光素酶报告基因实验

将处于生长对数期的HEK 293T细胞进行铺板, 细胞增殖至80%左右进行转染, 报告基因质粒转染24~48 h后取出细胞板终止培养。根据试剂盒操作说明进行后续实验。

1.2.7 定量PCR

采用TRIzol试剂(Invitrogen公司, 美国)按操作说明书提取脂肪组织和细胞中的总RNA。根据试剂盒操作说明进行后续实验。

1.2.8 蛋白质免疫印迹^[11]

小鼠组织及细胞在匀浆后10 000 r/min离心20 min得到上清。使用BCA试剂盒测定蛋白浓度作为内参, 在保证蛋白量一致的情况下确定组织上清液体积。在组织上清液中加入5 \times 上样缓冲液(5 \times loading buffer)后100 $^\circ\text{C}$ 加热10 min, 即可获得组织样品。用10%的聚丙烯酰胺凝胶进行电泳, 待条带跑开后转膜, 用5%TBST牛奶封闭1 h, 分别加入内参和相应的一抗进行孵育, TBST充分洗涤后再加入二抗进行孵育, TBST充分洗涤后上机检测。

1.3 统计学方法

数据用GraphPad5.0进行分析, 除特别标注外,

定量实验各组数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。使用独立样本 t 检验分析两组数据之间的差异性, 使用one way ANOVA分析多组数据之间的差异性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-190在衰老褐色脂肪组织与白色脂肪组织中的表达

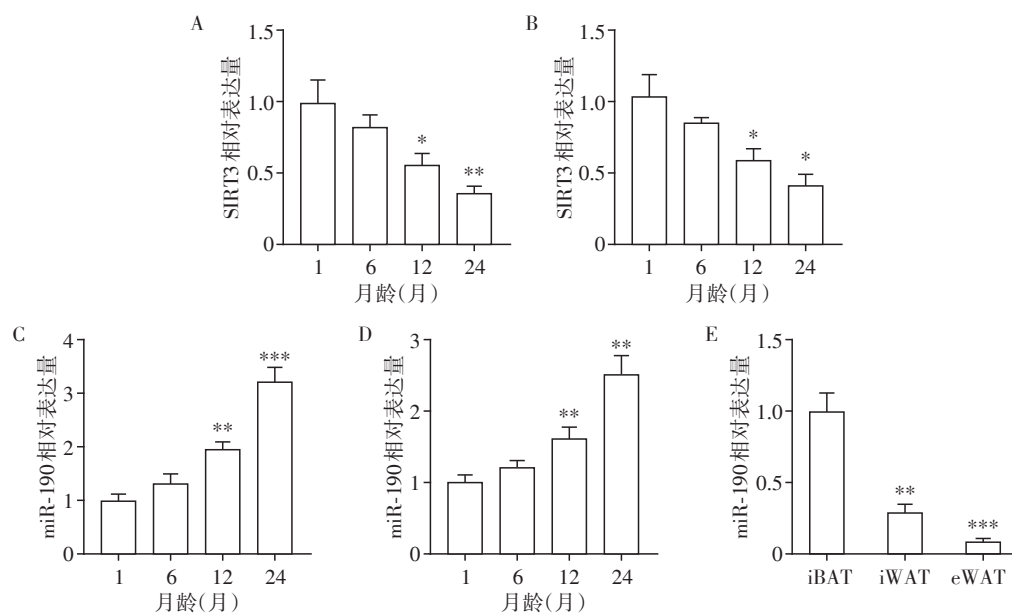
Sirtuins蛋白家族又被称为长寿蛋白家族, 其中SIRT3主要定位于线粒体, 并被报道具有拮抗人干细胞衰老的作用。相关研究表明, SIRT3与衰老呈现负相关性^[12]。随着小鼠月龄的增加, 小鼠iBAT与iWAT中SIRT3的表达水平逐渐下降, 证明了衰老进程的发展(图1A、B)。为了进一步确定miR-190与衰老之间的相关性, 我们分别比较了不同年龄段小鼠iBAT与iWAT中miR-190的表达水平。RT-PCR的结果显示, iBAT与iWAT中, 随着衰老进程的发展, miR-190的表达水平呈现逐渐上升的趋势(图1C、D), 提示miR-190的表达水平与衰老呈现正相关性。众所周知, 褐色脂肪组织是一种“燃烧脂肪”, 可以产生热量。有意思的是, miR-190在褐色脂肪组织中的表达水平最高, 而在内脏白色脂肪组织(eWAT)中表达最低, 说明miR-190的表达可能与脂肪组织的产热有关(图1E)。

2.2 miR-190在体外衰老脂肪细胞中的表达

此外, 利用 H_2O_2 与PA在体外构建细胞衰老模型^[13], 以验证上述体内实验的结果。图2A~D证明了体外细胞衰老模型的构建成功。RT-PCR的结果显示, 无论是在褐色脂肪细胞(BAC)还是白色脂肪细胞(3T3L1)中, H_2O_2 和PA均可以使脂肪细胞中miR-190水平升高, 这与体内结果也是吻合的(图2E~H)。

2.3 miR-190抑制脂肪细胞产热基因的表达

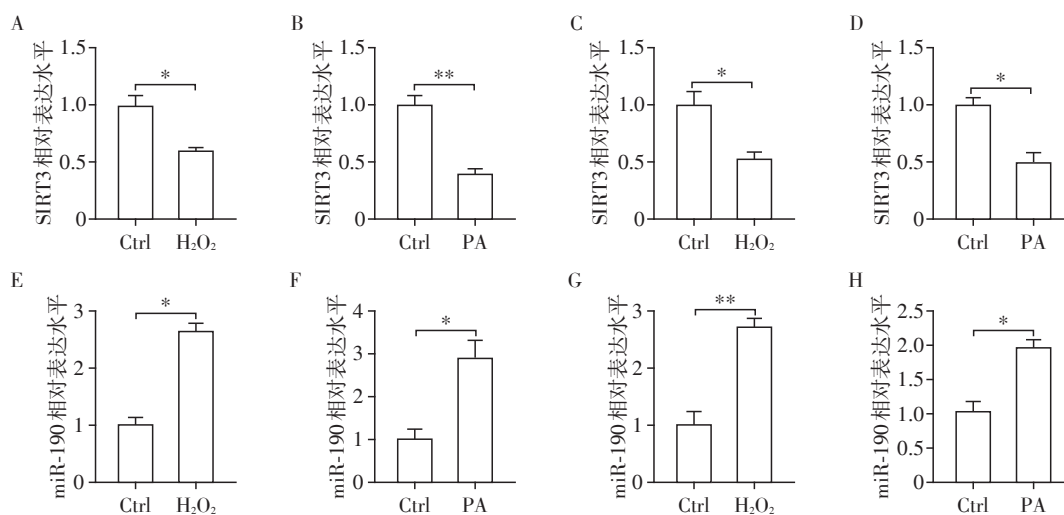
由于脂肪组织衰老会引起脂肪组织产热基因表达的降低, 我们首先检测了衰老细胞模型和衰老小鼠中产热相关基因PR结构域蛋白16(PR domain containing 16, PRDM16)的mRNA表达。结果显示, PRDM16的mRNA表达水平在两种衰老细胞模型中均显著下降(图3A、B)。在衰老小鼠的iBAT与iWAT中也得到了相似的结果(图3C、D)。接着向褐色脂肪细胞与白色脂肪细胞中转染miR-190 agomir, 并进行RT-PCR。结果显示, miR-190的过表达会显著降低褐色脂肪细胞中产热相关基因解耦联蛋白1(uncoupling protein 1, UCP1)、PRDM16、细



A: SIRT3在不同月龄小鼠iBAT中的表达(与1月龄比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $n=6$); B: SIRT3在不同月龄小鼠iWAT中的表达(与1月龄比较, * $P < 0.05$, $n=6$); C: miR-190在不同月龄小鼠iBAT中的表达(与1月龄比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, $n=6$); D: miR-190在不同月龄小鼠iWAT中的表达(与1个月比较, ** $P < 0.01$, $n=6$); E: 不同脂肪组织中miR-190的表达(与iBAT比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, $n=6$)。

图1 不同月龄小鼠脂肪组织中SIRT3的表达

Figure 1 Expression of SIRT3 in adipose tissue of mice at different months of age



A: H_2O_2 诱导的体外衰老模型中,SIRT3在褐色脂肪细胞中的表达; B: PA诱导的体外衰老模型中,SIRT3在褐色脂肪细胞中的表达; C: H_2O_2 诱导的体外衰老模型中,SIRT3在白色脂肪细胞中的表达; D: PA诱导的体外衰老模型中,SIRT3在白色脂肪细胞中的表达; E: H_2O_2 诱导的体外衰老模型中,miR-190在褐色脂肪细胞中的表达; F: PA诱导的体外衰老模型中,miR-190在褐色脂肪细胞中的表达; G: H_2O_2 诱导的体外衰老模型中,miR-190在白色脂肪细胞中的表达; H: PA诱导的体外衰老模型中,miR-190在白色脂肪细胞中的表达。两组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $n=6$ 。

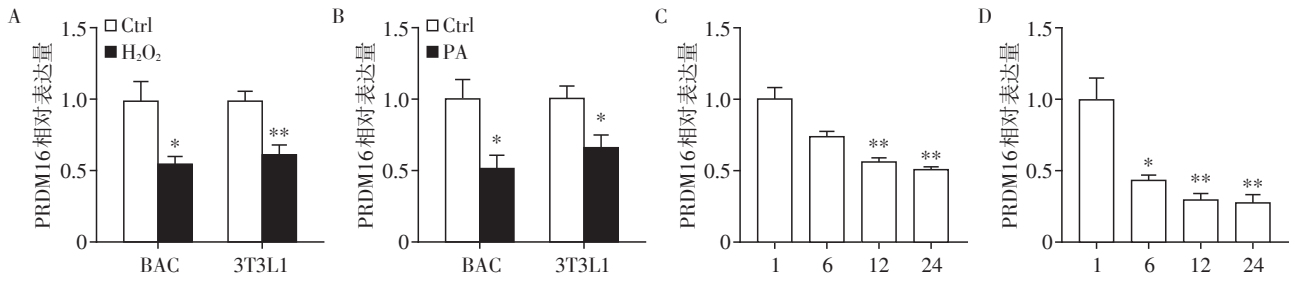
图2 衰老细胞模型中miR-190的表达

Figure 2 miR-190 expression of cellular senescence model

胞死亡诱导 DFFA 样效应蛋白 A (recombinant cell death inducing DFFA like effector A, CIDEA)、碘甲腺原氨酸脱碘酶 II (recombinant deiodinase, iodothyronine, type II, DIO2) 的 mRNA 表达水平(图 4A); 在白色脂肪细胞中也获得了类似结果(图 4B)。

2.4 PRDM16 是 miR-190 的直接靶基因

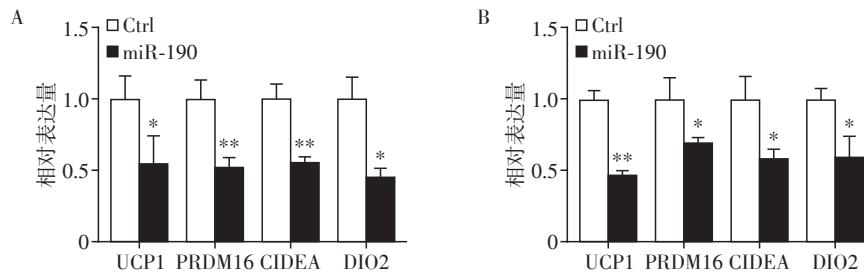
通过对数据库检索发现,脂肪产热的关键基因 PRDM16^[14]可能是 miR-190 的靶基因并在多个物种间保守(图 5A)。为了验证 miR-190 对脂肪细胞产热的影响是否依赖于 PRDM16,进行了荧光素酶报



A: H₂O₂诱导的体外衰老模型中,产热基因PRDM16在褐色脂肪细胞和白色脂肪细胞中的表达(与Ctrl比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$, $n=6$); B: PA诱导的体外衰老模型中,产热基因PRDM16在褐色脂肪细胞和白色脂肪细胞中的表达(与Ctrl比较,* $P < 0.05$, $n=6$); C:产热基因PRDM16在不同月龄小鼠褐色脂肪组织中的表达(与1月龄比较,** $P < 0.01$, $n=6$); D:产热基因PRDM16在不同月龄小鼠白色脂肪组织中的表达(与1月龄比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$, $n=6$)。

图3 衰老细胞模型和衰老小鼠脂肪组织中产热基因PRDM16的变化

Figure 3 Changes of thermogenesis gene PRDM16 in senescent cell models and adipose tissue of aging mice



A: miR-190过表达对褐色脂肪细胞中产热基因的影响; B: miR-190过表达对白色脂肪细胞中产热基因的影响(与Ctrl比较,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$, $n=6$)。

图4 miR-190过表达对脂肪细胞中产热基因的影响

Figure 4 Influence of miR-190 overexpression on thermogenesis genes in adipocytes

告实验。结果显示,miR-190会抑制PRDM16 3'-UTR的转录活性,而将miR-190结合位点进行突变以后则无该效果(图5B)。向3T3L1细胞中过表达miR-190会抑制PRDM16 RNA和蛋白质的表达,而敲减miR-190,则会促进PRDM16 RNA和蛋白质的表达(图5C~E)。以上结果均表明,PRDM16是miR-190的直接靶基因。miR-190可能通过介导PRDM16的表达抑制脂肪组织产热进而影响代谢稳态。

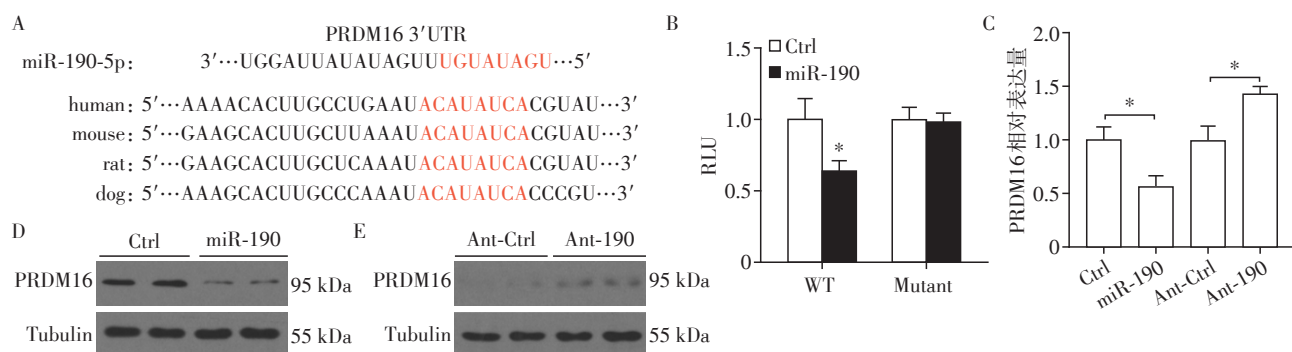
2.5 miR-190敲减可以改善老年小鼠的代谢稳态

接着,使用miR-190基因敲除(knockout, KO)小鼠模型来测试miR-190在老年小鼠代谢稳态中是否起作用。对12月龄的老年小鼠进行miR-190 antagomir注射,抑制脂肪组织中miR-190的水平。代谢笼的结果显示,抑制miR-190后,老年小鼠的能量消耗和耗氧量都得到了明显的提升(图6A、B)。HE染色的结果则表明,抑制miR-190可以明显改善衰老小鼠皮下白色脂肪和褐色脂肪细胞的形态,降低脂滴大小(图6C)。此外,本研究检测了正常小鼠、老龄小鼠、KO小鼠中相关产热基因的mRNA表达水平。RT-PCR结果显示,在衰老小鼠的褐色脂肪组织中产热基因UCP1、PRDM16、CIDEA、DIO2的

mRNA表达水平显著下降,而抑制miR-190可以明显抑制衰老导致的相关产热基因mRNA表达的下降(图6D);在白色脂肪组织中也获得了类似的结果(图6E)。上述结果证实敲除miR-190可以有效改善老年小鼠的代谢稳态。

3 讨论

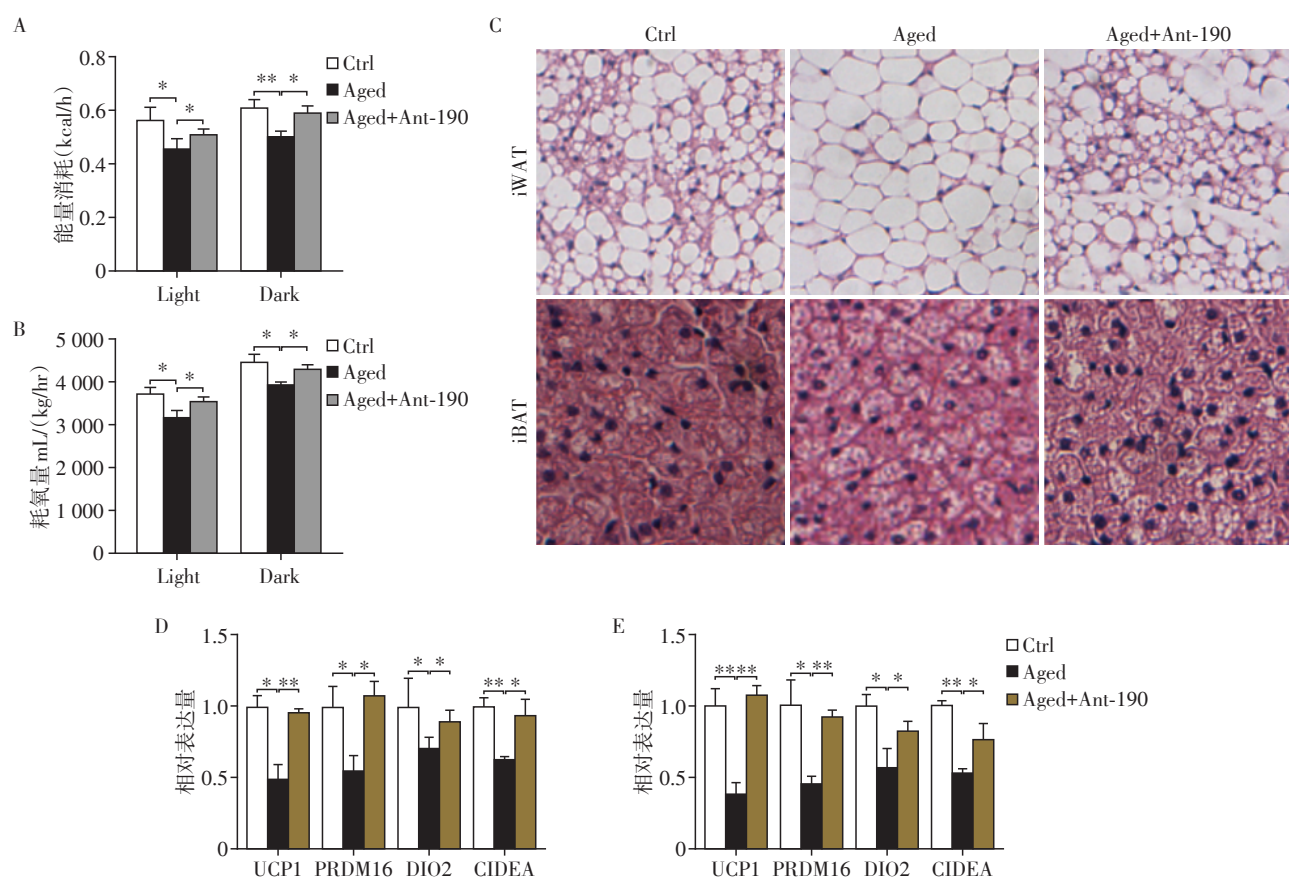
众所周知,衰老是机体代谢下降的病因之一。microRNA已经被广泛报道参与了代谢疾病的调控,但是对于衰老相关代谢稳态失衡的作用仍不够清晰。研究衰老相关代谢紊乱与microRNA之间的关系有利于加深人们对于衰老机制及进程的了解,也为其提供了潜在的有效治疗靶点。在人体中,脂肪细胞是营养和代谢平衡的中心。控制脂肪细胞的形成和衰老不仅可以改善新陈代谢健康,还能有效减缓衰老^[15]。以往研究已经表明miR-190是肥胖学龄前儿童胰岛素抵抗和宫颈癌的生物标志物;miR-190通过调控相关靶基因在多种类型的人类肿瘤中表达失调,并可预测肿瘤的诊断和预后,但目前对其在脂肪细胞衰老进程中的作用还不清楚。本研究首次发现了miR-190参与了衰老进程中脂肪能量



A: PRDM16上miR-190的结合位点;B:荧光素报告基因实验验证miR-190对293T细胞(WT)和结合位点突变质粒(Mutant)中PRDM16的作用(与Ctrl比较,* $P < 0.05$, $n=6$);C:过表达或敲减miR-190对脂肪细胞中PRDM16的RNA表达水平的影响(两组比较,* $P < 0.05$, $n=6$);D:过表达miR-190对脂肪细胞中PRDM16蛋白表达水平的影响;E:敲减miR-190对脂肪细胞中PRDM16蛋白表达水平的影响。

图5 PRDM16是miR-190的靶基因

Figure 5 PRDM16 is the target gene of miR-190



A:衰老小鼠敲减miR-190对能量消耗的影响;B:衰老小鼠敲减miR-190对耗氧量的影响;C:敲减miR-190对衰老小鼠脂肪组织形态的影响(HE, $\times 40$);D:衰老小鼠敲除miR-190对褐色脂肪组织中产热基因的影响;E:衰老小鼠敲除miR-190对白色脂肪组织中产热基因的影响(两组比较,* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ ($n=6$))。

图6 miR-190敲减对衰老小鼠的影响

Figure 6 Influence of miR-190 knock-down on aging mice

代谢稳态的调控,miR-190通过抑制PRDM16的表达导致脂肪细胞产热降低从而导致了能量代谢紊乱。

本研究首先通过RT-PCR发现衰老小鼠的褐色脂肪组织和白色脂肪组织中miR-190的表达水平均是升高的,并且体外衰老模型的结果也与之相吻

合,说明miR-190与衰老呈正相关性。由于在衰老进程中,产热减少,因此进一步向褐色脂肪细胞和白色脂肪细胞中过表达miR-190,并对相关产热基因进行RT-PCR,结果表明过表达miR-190均会导致产热基因的表达降低,说明miR-190抑制脂肪细胞

产热。进一步机制探究发现,脂肪产热的关键基因 PRDM16 是 miR-190 的直接靶基因,miR-190 通过对 PRDM16 的负调控抑制脂肪细胞产热。因此直接调控 PRDM16 表达可能对 miR-190 诱导的脂肪细胞产热下降有显著抑制作用。

最后,在衰老小鼠中通过 miR-190 antagomir 抑制脂肪组织中 miR-190 的表达,结果显示,抑制 miR-190 的表达后,衰老小鼠的能量消耗和耗氧量都得到改善提升,脂肪组织中脂滴缩小,形态得到明显改观,并且衰老诱导的产热相关基因的下降受到抑制。综上所述,本研究为衰老相关代谢紊乱提供了理论支持,并为其提供了可能的潜在治疗干预策略,但是还需要进一步研究 miR-190 在脂肪组织中的其余靶点和作用。

[参考文献]

- [1] LYU Y, WEAVER K J, SHAUKAT H A, et al. Drosophila serotonin 2A receptor signaling coordinates central metabolic processes to modulate aging in response to nutrient choice[J]. *Elife*, 2021, 10(1): 1-25
- [2] LI Z C, XU K, ZHAO S, et al. SPATA4 improves aging-induced metabolic dysfunction through promotion of preadipocyte differentiation and adipose tissue expansion [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(1): 1-12
- [3] MARTOCCHIA A, STEFANELLI M, FALASCHI G M, et al. Recent advances in the role of cortisol and metabolic syndrome in age-related degenerative diseases [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2016, 28(1): 17-23
- [4] DOU H J, FEHER A, DAVILA A C, et al. Role of adipose tissue endothelial ADAM17 in age-related coronary microvascular dysfunction [J]. *Arterioscler ThrombVasc Biol*, 2017, 37(6): 1180-1193
- [5] LIN L G, SAHA P K, MA X J, et al. Ablation of ghrelin receptor reduces adiposity and improves insulin sensitivity during aging by regulating fat metabolism in white and brown adipose tissues [J]. *Aging Cell*, 2011, 10(6): 996-1010
- [6] BANK H V, KIRSH C, SIMCOX J. Aging adipose: depot location dictates age-associated expansion and dysfunction [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 67(5): 1-11
- [7] ALSA B, SINHA C. Obesity and aging: molecular mechanisms and therapeutic approaches [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 67(986): 1-23
- [8] 尹立平, 王 龙, 吕 珊, 等. 11 β -HSD1 抑制剂 BVT.2733 对肥胖小鼠多器官组织代谢与炎症相关基因表达的影响 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(12): 1716-1722
- [9] DOOLEY J, LISTON A. Molecular control over thymic involution: from cytokines and microRNA to aging and adipose tissue [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(5): 1073-1079
- [10] YU Y, CAO X C. miR-190-5p in human diseases [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19(1): 257-266
- [11] YU Y, LUO W, YANG Z J, et al. miR-190 suppresses breast cancer metastasis by regulation of TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 70-82
- [12] DIAO Z Q, JI Q Z, WU Z M, et al. SIRT3 consolidates heterochromatin and counteracts senescence [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(8): 4203-4219
- [13] 戴春梅, 林 桐, 罗文威, 等. 应激性衰老导致血管内皮细胞能量代谢及线粒体功能异常的研究 [J]. *中国科技论文*, 2019, 14(8): 867-873
- [14] COHEN P, LEVY J D, ZHANG Y Y, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch [J]. *Cell*, 2014, 156(1-2): 304-316
- [15] SCHWALIE P C, DONG H, ZACHARA M, et al. A stromal cell population that inhibits adipogenesis in mammalian fat depots [J]. *Nature*, 2018, 559(7712): 103-108

[收稿日期] 2021-07-30