

述 评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.06.001

微小 RNA 与脂质代谢

明 月, 肖晓秋

(重庆医科大学生命科学研究院, 重庆 400016)

【摘 要】微小 RNA(MicroRNA)是一类单链非编码小分子 RNA,在进化上具有高度保守性。microRNA 参与调控转录后水平的基因表达,通常与靶 mRNA 的 3' 非翻译区(Untranslated region,UTR)互补结合,抑制靶基因的表达。研究发现,microRNA 与脂质代谢密切相关,其中,肝脏中含量最多的 microRNA 为 miR-122,miR-122 对于维持肝细胞的正常形态及功能有很重要的作用,miR-33 在胞内胆固醇外排、脂肪酸 β 氧化和高密度脂蛋白代谢方面也发挥着很重要的作用。这些重要的研究结果表明,microRNA 参与维持了脂质内稳态,有可能成为临床上治疗脂代谢紊乱的新途径。

【关键词】miR-33;miR-122;胆固醇逆向转运;高密度脂蛋白;代谢

【中国图书分类法分类号】R393

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-04-12

MicroRNA and lipid metabolism

MING Yue,XIAO Xiaoqiu

(Institute of Life Sciences,Chongqing Medical University)

【Abstract】MicroRNAs are small noncoding RNAs,single stranded in the mature form. microRNAs are post-transcriptional regulators that bind to complementary sequences on target mRNAs,usually resulting in translational repression or target degradation and gene silencing. Recent advances in the understanding of lipid metabolism have revealed that microRNAs play major roles in regulating cholesterol and fatty acid homeostasis. MiR-122,the most abundant microRNAs in the liver,is associated with cholesterol metabolism and hepatocellular carcinoma. MiR-33 regulates cholesterol efflux,fatty acid β oxidation,and high-density lipoprotein metabolism. These findings show that microRNAs play an important role in lipid homeostasis and potentially open new avenues for the treatment of dyslipidemias.

【Key words】miR-33;miR-122;reverse cholesterol transport;high density lipoprotein;metabolism

1 微小 RNA(MicroRNA)

自 1993 年在线虫细胞发现 microRNA 后^[1],科学家发现在动物、植物以及病毒体内存在大量的 microRNA^[2]。成熟的 microRNA 含有约 22 个核苷酸,具有高度保守性、时序性和组织特异性;microRNA 参与调控转录后水平的基因表达,它通过与靶 mRNA 的 3' 非翻译区(Untranslated region,UTR)结合,抑制目标基因表达或降解 mRNA^[3]。生物信息学预测和实验表明,同种 microRNA 可同时作用于多种靶 mRNA^[4]。据预测,人类有超过 30%~60% 的蛋白质编码基因受到 microRNA 的调控表达,microRNA 构成了一个新的基因调控水平^[4]。研究表明,microRNA 与生物的发育进程、造血过程、器官形成、细胞生长分化和凋亡、脂肪代谢等生命活动过程密切相关^[5]。因此,microRNA 的功能失调可能会引起癌症、心血管疾病和代谢性疾病等疾病的发生。

作者简介:明 月(1988-),女,硕士,

研究方向:脂代谢紊乱的病理生理机制。

通信作者:肖晓秋,男,教授,Email:xiaoxq@cqmu.edu.cn。

在过去几十年里,研究人员在胆固醇代谢分子水平的调节机制方面做了很多努力,也了解到胆固醇在心血管疾病的发生发展中起着非常重要的作用^[6]。microRNA 是研究维持生理内稳态和疾病产生的一个新兴方向,深入了解 microRNA 在血脂动态平衡基因调控中的功能,可能使 microRNA 成为这一领域新的临床治疗靶点。

2 胆固醇的内稳态

含少量或不含脂质的前 β 高密度脂蛋白(β high density lipoprotein, β -HDL)主要在肝脏和小肠合成,富含载脂蛋白 A1(Apolipoprotein A1,apoA1)。apoA1 是三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporters A1,ABCA1)介导胆固醇外排的重要接受体,细胞内的胆固醇和磷脂通过 ABCA1 转运至贫脂或无脂的 apoA1,从而形成新生盘状高密度脂蛋白(High density lipoprotein,HDL)颗粒,即前 β -HDL^[6]。在卵磷脂胆固醇酰基转移酶(Lecithin cholesterol acyltransferase,LCAT)的催化下,HDL 中游离胆固醇酯化形成胆固醇酯,前 β -HDL 逐步形成成熟的 HDL,成熟 HDL 还可接受三磷

酸腺苷结合转运体 G1(ATP-binding cassette transporters G1, ABCG1)介导外排的胆固醇。最后 HDL 通过 2 条途径将胆固醇酯转运到肝脏^[6];B 族 1 型清道夫受体(Scavenger receptor class B type 1,SR-B1)可以介导胆固醇酯直接到达肝脏;另外在胆固醇酯转移蛋白(Cholesteryl ester transfer protein,CETP)的介导下,HDL 中的胆固醇酯转移到含有载脂蛋白 B(Apolipoprotein B,apoB)的低密度脂蛋白(Low density lipoprotein,LDL)、极低密度脂蛋白(Very low density lipoprotein,VLDL)和中密度脂蛋白(Intermediate density lipoprotein,IDL),而 LDL/VLDL/IDL 中的甘油三酯转运到 HDL。LDL/VLDL/IDL 中的胆固醇酯通过低密度脂蛋白受体(Low density lipoprotein receptor,LDLR)转运到肝脏,进而分解生成胆汁酸进行代谢^[6]。交换到 HDL 的甘油三酯被肝酯酶水解,从而产生新的小 HDL 颗粒和前 β -HDL 进入循环^[6]。整个过程就称为胆固醇逆向转运(Reverse cholesterol transport,RCT),RCT 对于维持胆固醇内稳态有很重要的积极作用。

3 细胞内的胆固醇代谢

细胞内胆固醇通过胞内合成、胞外摄取和胆固醇外排的共同作用来维持动态平衡,由转录因子家族成员中固醇调节元件结合蛋白(Sterol regulatory element-binding protein,SREBP)参与调控^[7]。SREBP 有 3 种亚型:SREBP-1a、SREBP-1c 和 SREBP-2,由 Srebp-1 和 Srebp-2 两种基因编码产生,SREBP-1a、SREBP-1c 由 Srebp-1 基因的不同启动子编码产生^[7]。SREBP 的表达具有组织特异性,靶基因也不尽相同^[7]。SREBP-1a 主要参与调控胆固醇、脂肪酸合成相关酶以及与甘油三酯代谢相关的 LDLR 的基因转录,能够促进胆固醇和脂肪酸的合成^[8];SREBP-1c 选择性调控脂肪酸、甘油三酯以及糖代谢中相关酶的基因表达水平,通过作用于启动子,选择性活化脂质合成相关的酶基因^[9];SREBP-2 主要参与调控胆固醇合成酶的基因表达,促进胆固醇的合成^[8]。

此外,肝 X 受体(Liver X receptor,LXR)也是一个参与维持胆固醇内稳态的重要调节因子^[10]。细胞内的胆固醇蓄积过多时,可刺激 LXR 表达上调,同时抑制 SREBP,以维持细胞内的胆固醇稳态。LXR 通过调节胆固醇外排、胆汁酸合成、脂肪酸合成及 ABCA1、ABCG1、ABCG5/8 和 apoE 等蛋白质的表达,从而维持胆固醇的动态平衡^[10]。ABCA1 促进胞内胆固醇转运到 apoA1,ABCG1 介导胞内胆固醇转运到成熟 HDL,ABCG5/8 促进胆固醇通过胆汁排泄^[6,10]。

4 MicroRNA 与胆固醇代谢

MicroRNA 不仅可以同时调节多种目标基因的表达,也可以对同一生化过程中的多个基因进行同步调节,如 microRNA 参与调控的胆固醇代谢。据报道,包括 miR-122、miR-370、miR-378/378*,miR-335、miR-125a-5p 和 miR-33 在内的多种 microRNA 参与了胆固醇的代谢。其中,miR-122 是第 1 个被发现的参与肝脏代谢、调节血清总胆固醇的 microRNA,

也是肝脏中研究最多的 microRNA。在最近的研究中发现,有很多 microRNA 都参与了脂质代谢调控,包括调控脂肪细胞分化、HDL 的生物合成和胆固醇外排,在脂质代谢中发挥着重要的调控功能。

4.1 MiR-122 和肝脏代谢

MiR-122 在肝脏中有很高的表达,大约占肝脏 microRNA 总量的 70%^[11]。最早发现是早癌肝癌细胞中 c-myc 基因出现重排并且出现 hcr 基因,随后的研究发现 hcr 基因即为 miR-122 前体,该基因在肝组织细胞内特异性表达^[12]。尽管 miR-122 在肝脏中有很高的表达,且具有高度保守性,但最初只认为它可能与细胞应激有关,并不清楚它的具体生理功能。为了研究 miR-122 具体的生理作用,Esau 等^[13]分别给予正常饮食和高脂饮食的 C57BL/6 小鼠拮抗 miR-122 的 2-O-甲氧基硫代反义寡核苷酸,共处理 5 周,而后检测先前预测的 miR-122 靶基因表达情况。研究结果显示:包括 ALDOA、GYS1 和 CCNG1 在内的预测 miR-122 靶基因都有明显的上调。基因芯片分析结果表明,诱导 miR-122 的基因沉默,可以导致超过 100 个基因表达上调,这些基因的 3'UTR 都含有 7~8 nt 与 miR-122 互补配对,其中有许多基因都不是先前计算所得的预测靶基因。Elmen 等^[14]用互补配对的方法来验证 miR-122 的靶基因,他们用锁核酸(Locked-nucleic acid,LNA)拮抗正常小鼠体内的 miR-122,基因表达分析的结果显示,有 199 种基因表达上调,这些基因至少含有 1 个 miR-122 识别位点。从以上实验结果可以看出,内源性的 miR-122 可以抑制多种基因的表达,诱导 miR-122 沉默时,这些基因表达明显升高,而拮抗小鼠体内的 miR-122,可以导致小鼠体内血浆总胆固醇持续降低。此外,拮抗高脂饮食小鼠的 miR-122 还可以减少肝脏甘油三酯含量,并增加脂肪酸 β 氧化的速度,显著改善脂肪肝^[13]。这些结果说明了 miR-122 可以调控脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase,FASN)的表达以及调控参与脂肪酸合成和氧化的基因表达。类似于在小鼠中观察到结果,在黑猩猩体内拮抗 miR-122 导致其靶基因大幅度上调,血浆总胆固醇下降 20%~30%,并且没有出现明显的肝细胞毒性或组织病理变化^[15]。

虽然 miR-122 对于脂质代谢有很大的临床应用前景,但现在临床上 miR-122 更常用于治疗丙型肝炎。miR-122 可以与丙型肝炎病毒(Hepatitis C virus,HCV)基因的 5'UTR 的 2 个位点结合,促进 HCV 的 mRNA 翻译成蛋白质,进而促进 HCV 的积累和在肝细胞间的传播^[16]。在人类以外的灵长类动物上的实验表明,诱导 miR-122 沉默可以促进 HCV 血症好转并改善肝脏的病理情况^[15]。

4.2 MiR-33 与脂质代谢

最近,多个研究团队都发现 Srebf-2 不仅可以转录生成 mRNA 来调节胆固醇的吸收和合成,还可以转录生成高度保守的 miR-33a^[17-19]。miR-33a 在进化上具有高度保守性,可以抑制多种与胞内胆固醇转运相关的基因表达^[17-19]。另外,研究人员发现在少数物种的 Srebf-1 含有 miR-33 的另一种亚型 miR-33b^[18]。尽管 miR-33b 存在于灵长类生物,但在啮齿类生物中没有发现 miR-33b,因此到目前为止研究者对 miR-33b 的研究比较少^[18]。和其他内含子编码的 microRNA 一样,miR-

33a 和 miR-33b 与它们的宿主基因一同转录,并分别参与调节 SREBP-2 和 SREBP-1。虽然是 2 种不同的成熟 microRNA,但 miR-33a 和 miR-33b 具有相似的功能,两者都参与了脂质代谢相关基因表达的调控,包括对 ABCA1、肉毒碱棕榈酰转移酶 1A (Carnitine palmitoyltransferase 1a, CPT1a)、肉碱 O 辛基转移酶 (Carnitine O-octanoyltransferase, CROT)、羟烷基辅酶 A 脱氢酶 B (Hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase/3-ketoacyl-coenzyme A thiolase/enoyl-coenzyme A hydratase β -subunit, HADHB) 和磷酸腺苷活化蛋白激酶 α 亚单位 (AMP-activated protein kinase α , AMPK α) 的表达调控^[20]。

早在 2004 年就有报道提出了 miR-33a 的存在,但直到 2010 年,才有实验室报道了关于 miR-33 功能的研究成果,都认为 miR-33 是维持细胞内胆固醇平衡的一个非常关键的转录后调控因子^[17-19]。检测不同胆固醇浓度对 miR-33 的表达影响,结果表明 miR-33 的表达都仅与 Srebp-2 相似^[20]。此外,饮食吸收的胆固醇可以改变肝脏 miR-33 的表达水平。有研究发现 miR-33a 和 Srebp-2 在肝脏和巨噬细胞中都是共转录的,在组织中的表达水平也大都是相似的^[17,18]。

ABCA1 被认为是 miR-33 最有可能的靶基因之一,很多实验室也对其进行了大量研究。ABCA1 的主要功能是介导游离胆固醇转运到细胞外。ABCA1 基因 3'UTR 有 3 个高度保守的 miR-33 结合位点,当 miR-33 过表达时,ABCA1 的 mRNA 和蛋白表达都会减少。对 ABCA1 基因的 3'UTR 分析表明 miR-33 是特异的直接作用于靶点,若这些结合位点发生突变,其对 ABCA1 表达的抑制作用也会消失^[17-19]。巨噬细胞和肝细胞中 miR-33 过表达会引起胆固醇外排减少,而胆固醇外排是 HDL 产生和 RCT 过程中的重要步骤。抑制内源性 miR-33 可以引起 ABCA1 蛋白表达升高,进而促进胆固醇外排到 apoA1,表明 miR-33 对 ABCA1 的调控有着重要的生理作用^[20]。

除了 ABCA1,ABCG1 和尼曼-匹克 C1 (Neimann-Pick C1, NPC1) 也被证实是 miR-33 的靶基因^[17,19]。ABCG1 促进胞内游离胆固醇外排到脂化 HDL, NPC1 蛋白将溶酶体内的胆固醇转运到细胞内的其他区域,以便进行下一步转运,但 miR-33 的这 2 个靶基因在人和小鼠体内有所区别^[17-19]。小鼠 ABCG1 基因的 3'UTR 有 2 个 miR-33 结合位点,而人 ABCG1 基因却没有,小鼠的巨噬细胞内 miR-33 过表达可以减少 ABCG1 表达,在人体内却没有这样的改变,这说明 miR-33 对 ABCG1 的调控具有种属特异性^[17-19]。miR-33 过表达减少 ABCG1 表达,进而减少外排到 HDL 的胆固醇^[19]。在人 NPC1 基因的 3'UTR 有 2 个 miR-33 结合位点,因此人巨噬细胞和肝细胞中 miR-33 可以抑制 NPC1 蛋白表达。NPC1 具有 ABCA1 相似的功能,即将胆固醇转运到 apoA1,因此,miR-33 对人的胞内胆固醇外排功能进行了 2 次抑制^[22]。小鼠 NPC1 基因的 3'UTR 只有 1 个 miR-33 结合位点,不会被 miR-33 抑制。

4.3 MiR-33 调节体内 HDL

HDL 是 RCT 中胆固醇运输的重要载体,ABCA1 和 ABCG1 在 RCT 通路中也起着关键性作用。在肝脏中,ABCA1 介导了 apoA1 脂化形成初生型 HDL;在外周组织,特别是动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 损伤处的巨噬细胞中,AB-

CA1 又介导了胞内胆固醇外排到初生型 HDL,促进 HDL 的进一步脂化。miR-33 可以调控 ABCA1 和 ABCG1 的表达,那么它是否可以进一步调节体内 HDL 水平呢? 如图 1,通过病毒转染反义寡核苷酸和 LNA 抑制剂等方法来下调体内 miR-33 水平,可以观察到肝细胞的 ABCA1 表达和循环中 HDL 水平有所改变^[17-19,23]。体内 miR-33 过表达可以使 HDL 水平降低 25%,而抑制 miR-33 则可以使 HDL 水平上升 25%~30%。在正常小鼠和高脂饮食小鼠上所得到的结果表明,拮抗 miR-33 使体内 miR-33 表达下降,可以使 HDL 水平升高^[23]。某些疾病具有 HDL 下降的特征,如 AS,拮抗 miR-33 有可能

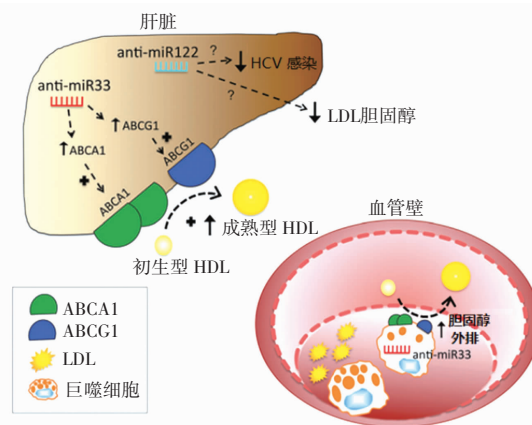


图 1 拮抗 microRNA 对肝脂质代谢和 AS 形成的影响

Fig.1 Effect of microRNA antagonism on hepatic lipid metabolism and AS

成为临床防治这些疾病的新途径。

在发现了 miR-33 的功能之后,Horie 等^[24]通过分子遗传研究对其进行验证。首先,在不影响宿主基因表达的前提下,研究人员敲除小鼠 Srebp-2 内含子中的 miR-33 基因,这些 miR-33^{-/-}小鼠能够正常存活,并且可以正常生育后代,但它们肝细胞中 ABCA1 表达升高,循环中 HDL 水平也升高 25%~40%^[24]。使用抑制剂拮抗 miR-33 的表达时,HDL 水平改变没有性别差异,但 miR-33^{-/-}小鼠 HDL 水平的改变有明显的性别差异,雌性 miR-33^{-/-}小鼠 HDL 水平升高幅度更大,导致这种性别差异的具体机制目前尚未明确。此外,miR-33^{-/-}小鼠的 HDL 水平升高,主要是较大的脂化 HDL 增多,而小 HDL 并没有增多^[24]。

4.4 MiR-33 调控脂肪酸代谢相关基因

有研究表明,除了转运胆固醇,miR-33a 和 miR-33b 还参与了脂肪酸氧化相关基因的表达调控,如 Cpt1a、Crot 和 Hadhb 基因的 3'UTR 都有与 miR-33 互补的结合位点,这些位点具有高度的保守性^[20]。这些蛋白在脂肪酸氧化途径中都有着重要的作用:CPT1A 是必需的乙酰辅酶 A 的耦合肉碱,使长链脂肪酸运输到线粒体进行 β 氧化,CPT1A 是这个过程中的限速酶^[25]。同样,CROT 是一个将短链脂肪酸耦合到肉碱,再运送到线粒体的必需的过氧化物酶^[25]。HADHB 是线粒体中 β 氧化途径最后 3 个步骤所必需的。肝细胞中的 miR-33 的过度表达时,可减少 CPT1A 和 HADHB 蛋白表达。

当细胞内胆固醇耗尽时,miR-33a 可以作用于胞内脂肪

酸 β 氧化的相关基因,而Gerin等^[26]提出,这种作用在SREBP-2活化时也可以发生,并且他们证实了 miR-33a 过表达会减少胞内脂肪酸 β 氧化。当胰岛素过多胞内脂肪酸 β 氧化减少时,SREBP-1 表达升高,这有可能是 miR-33b 上调所引起的。有研究表明:活化 SREBP-1 和激动 LXR 可引起 miR-33b 表达升高,miR-33b 可以调控 AMPK α 、CPT1a、CROT 和 HADHB 的表达^[27]。这些结果表明拮抗 miR-33 有可能成为治疗代谢综合征的新途径。

5 展 望

尽管脂质代谢中部分 microRNA 的调控功能已经得到证实,但还有大量的 microRNA 功能仍然未知。microRNA 在脂质代谢学方面的应用研究,使我们从另一个角度来重新认识脂质代谢。microRNA 对 RCT 和脂质代谢的调控是这一领域的研究热点,但目前对于它们的研究还只是冰山一角,还有许多问题亟待解决。随着研究的深入,必将更加全面、更加准确地了解这个复杂的基因调控网络,并最终为代谢性疾病和心脑血管疾病的临床诊断、预防和治疗提供新的策略和药物靶点。

参 考 文 献

- [1] Lee R C, Feinbaum R L, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14[J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854.
- [2] Subramanyam D, Blelloch R. From microRNAs to targets: pathway discovery in cell fate transitions[J]. Curr Opin Genet Dev, 2011, 21(4): 498-503.
- [3] Ambros V. The functions of animal microRNAs[J]. Nature, 2004, 431(7006): 350-355.
- [4] Friedman R C, Farh K K, Burge C B, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs[J]. Genome Res, 2009, 19(1): 92-105.
- [5] Glass C K, Witztum J L. Atherosclerosis. the road ahead[J]. Cell, 2001, 104(4): 503-516.
- [6] Tall A R, Yvan-Charvet L, Terasaka N, et al. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis[J]. Cell Metab, 2008, 7(5): 365-375.
- [7] Brown M S, Goldstein J L. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor[J]. Cell, 1997, 89(3): 331-340.
- [8] Osborne T F. Sterol regulatory element-binding proteins (SREBPs): key regulators of nutritional homeostasis and insulin action[J]. J Biol Chem, 2000, 275(42): 32379-32382.
- [9] Borchert G M, Lanier W, Davidson B L. RNA polymerase III transcribes human microRNAs[J]. Nat Struct Mol Biol, 2006, 13(12): 1097-1101.
- [10] Zelcer N, Tontonoz P. Liver X receptors as integrators of metabolic and inflammatory signaling[J]. J Clin Invest, 2006, 116(3): 607-614.
- [11] Jopling C. Liver-specific microRNA-122: biogenesis and function[J]. RNA Biol, 2012, 9(2): 1-6.
- [12] Henke J I, Goergen D, Zheng J, et al. microRNA-122 stimulates translation of hepatitis C virus RNA[J]. EMBO J, 2008, 27(24): 3300-3310.
- [13] Esau C, Davis S, Murray S F, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting[J]. Cell Metab, 2006, 3(2): 87-98.
- [14] Elmen J, Lindow M, Silahtaroglu A, et al. Antagonism of microRNA-122 in mice by systemically administered LNA-antimiR leads to up-regulation of a large set of predicted target mRNAs in the liver[J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36(4): 1153-1162.
- [15] Lanford R E, Hildebrandt-Eriksen E S, Petri A, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection[J]. Science, 2010, 327(5962): 198-201.
- [16] Jopling C L, Yi M, Lancaster A M, et al. Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA[J]. Science, 2005, 309(5740): 1577-1581.
- [17] Marquart T J, Allen R M, Ory D S, et al. miR-33 links SREBP-2 induction to repression of sterol transporters[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(27): 12228-12232.
- [18] Najafi-Shoushtari S H, Kristo F, Li Y, et al. MicroRNA-33 and the SREBP host genes cooperate to control cholesterol homeostasis[J]. Science, 2010, 328(5985): 1566-1569.
- [19] Rayner K J, Suarez Y, Davalos A, et al. miR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis[J]. Science, 2010, 328(5985): 1570-1573.
- [20] Davalos A, Goedeke L, Smibert P, et al. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling[J]. PNAS, 2011, 108(22): 9232-9237.
- [21] Rayner K J, Esau C C, Hussain F N, 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.
- [22] Wang M D, Franklin V, Sundaram M, et al. Differential regulation of ATP binding cassette protein A1 expression and ApoA-I lipidation by Niemann-Pick type C1 in murine hepatocytes and macrophages[J]. J Biol Chem, 2007, 282(31): 22525-22533.
- [23] Rayner K J, Sheedy F J, Esau C C, et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis[J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2921-2931.
- [24] Horie T, Ono K, Horiguchi M, et al. MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(40): 17321-17326.
- [25] Brady P S, Ramsay R R, Brady L J. Regulation of the long-chain carnitine acyltransferases[J]. FASEB J, 1993, 7(11): 1039-1044.
- [26] Gerin I, Clerbaux L A, Haumont O, et al. Expression of miR-33 from an SREBP2 intron inhibits cholesterol export and fatty acid oxidation[J]. J Biol Chem, 2010, 285(44): 33652-33661.

(责任编辑: 冉明会)