

# Hsa\_circ\_0035198/hsa-miR-3173-3p/ CSNK2A1通过Wnt通路参与2型糖尿病 合并代谢相关脂肪性肝病调控机制

李敏<sup>1</sup>, 杨艳艳<sup>2</sup>, 石媛<sup>3</sup>, 田宇<sup>3</sup>, 陈兵茹<sup>4</sup>, 麦尔达娜·买买提热依木<sup>5</sup> (1. 新疆生产建设兵团医院 内分泌科, 新疆乌鲁木齐 830092; 2. 新疆医科大学第六附属医院 病理科, 新疆乌鲁木齐 830000; 3. 新疆医科大学第六附属医院 消化科, 新疆乌鲁木齐 830000, 4. 新疆医科大学, 新疆乌鲁木齐 830000; 5. 陕西中医药大学第一临床医学院 内分泌科, 陕西 咸阳 710002)

**摘要:** 目的 探讨2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 合并代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 中环状RNA (circular RNA, circRNA) 的分子调控机制。方法 选取2020年12月15日至2021年12月15日于新疆医科大学第六附属医院就诊的18例T2DM患者和18例T2DM合并MAFLD患者为T2DM组和T2DM合并MAFLD组, 另选取同期18例年龄和性别匹配的健康人群为健康对照组。留取所有研究对象的外周血单核细胞样本。每组随机选择3例进行转录组测序并筛选显著差异表达的mRNA (differentially expressed mRNA, DEmRNA) 和circRNA (differentially expressed circRNA, DEcircRNA), 对DEmRNA进行基因本体 (gene ontology, GO) 和KEGG通路富集分析。构建circRNAs/miRNA/mRNA的内源竞争RNA (competing endogenous RNA, ceRNA) 调控网络。采用反转录定量聚合酶链式反应 (reverse transcription quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR) 验证关键基因 (has-circ0035198) 在所有样本中的表达水平。结果 与健康对照组比较, T2DM合并MAFLD组中发现478个共同的DEmRNA和11个共同的DEcircRNA。DEmRNA主要参与黏着斑、Wnt信号通路和cGMP-PKG信号通路等。has-circ0035198/hsa-miR-3173-3p/CSNK2A1的ceRNA网络参与Wnt信号通路。RT-qPCR检测表明has-circ0035198在T2DM合并MAFLD患者的表达水平 ( $0.589 \pm 0.199$ ) 均显著低于T2DM组 ( $0.872 \pm 0.28$ ) 和对照组 ( $1.09 \pm 0.443$ ) ( $t$ 值分别为3.191、3.995,  $P$ 值分别为0.004、 $< 0.001$ )。结论 has-circ0035198/hsa-miR-3173-3p/CSNK2A1可能通过Wnt通路参与T2DM合并MAFLD的发病机制。

**关键词:** 2型糖尿病; 代谢相关脂肪性肝病; 环状RNA; 内源竞争RNA

## Regulatory mechanism of Hsa\_circ\_0035198/hsa-miR-3173-3p/CSNK2A1 participates in type 2 diabetes mellitus complicated with metabolic associated fatty liver disease through regulating Wnt signaling pathway

Li Min<sup>1</sup>, Yang Yanyan<sup>2</sup>, Shi Yuan<sup>3</sup>, Tian Yu<sup>3</sup>, Chen Bingru<sup>4</sup>, Maimaitireyimu Maierdana<sup>5</sup> (1. Department of Endocrinology, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830092, China; 2. Department of Pathology, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830000, China; 3. Department of Gastroenterology, the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830000, China; 4. Xinjiang Medical University, Xinjiang Urumqi 830000, China; 5. Department of Endocrinology, the First Clinical Medical College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 710002, China)

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.03.007

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (2020D01A128); 新疆医科大学第六附属医院科研专项基金-在读博士生专项基金 (LFYKYZX2023-16)

通信作者: 李敏 Email: Limin\_77711@163.com

**Abstract: Objective** To investigate the molecular regulatory mechanisms of circular RNA (circRNA) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with metabolism associated fatty liver disease (MAFLD). **Methods** Total of 18 cases with T2DM and 18 cases with T2DM and MAFLD in the Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from December 2020 to December 2022 were selected as T2DM group and T2DM complicated with MAFLD group, respectively. Additionally, 18 age- and gender- matched healthy individuals were selected as the healthy control group. Peripheral blood mononuclear cell samples were collected from all participants. For transcriptome sequencing, 3 cases were randomly selected from each group to identify significantly and differentially expressed mRNA (DEmRNA) and differentially expressed circRNA (DECircRNA). DEmRNA were subjected to gene ontology (GO) enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis. Competing endogenous RNA (ceRNA) regulatory network involving circRNAs/miRNA/mRNA was constructed. Reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to verify the expression level of the key gene (has-circ0035198) in all samples. **Results** Compared with the healthy control group, 478 common DEmRNA and 11 common DECircRNA were identified in T2DM complicated with MAFLD group. DEmRNA were mainly involved in focal adhesion, Wnt signaling pathway and cGMP-PKG signaling pathway. The ceRNA network of has-circ0035198/hsa-miR-3173-3p/CSNK2A1 was involved in the Wnt signaling pathway. RT-qPCR detection showed that the expression level of has-circ0035198 in patients with T2DM complicated with MAFLD ( $0.589 \pm 0.199$ ) was significantly lower than that of the T2DM group ( $0.872 \pm 0.28$ ) and healthy control group ( $1.09 \pm 0.443$ ) ( $t$  values were 3.191 and 3.995,  $P$  values were 0.004 and  $< 0.001$ , respectively). **Conclusion** Has-circ0035198 / hsa-miR-3173-3p/CSNK2A1 may be involved in the pathomechanism of T2DM with MAFLD through the Wnt pathway.

**Keywords:** Type 2 diabetes mellitus; Metabolic associated fatty liver disease; Circular RNA; Competing endogenous RNA

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是全球公共卫生的两个重要问题。T2DM是一种以胰岛 $\beta$ 细胞功能减退和胰岛素抵抗为特征的慢性疾病, 2021年有5.37亿人患有糖尿病, 预计到2045年这一数字将上升至7.83亿<sup>[1]</sup>。MAFLD是由代谢紊乱诱发的以肝脂肪变性和脂肪蓄积为特征的肝脏疾病, 最终可能发展为肝纤维化、肝硬化和癌症<sup>[2,3]</sup>。中国人群中MAFLD的患病率为21.03%<sup>[4]</sup>。研究证实其与胰岛素抵抗、代谢综合征、糖尿病和肥胖症有关。许多T2DM患者同时存在MAFLD, 反之亦然<sup>[5]</sup>。在T2DM患者中, MAFLD患病率高达70%<sup>[6]</sup>。MAFLD和T2DM常共存, 并且共享作为主要病理生理学机制的胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>, 可能加重疾病, 并增加并发症的发生风险<sup>[8]</sup>。在过去的几十年里, 这两种疾病发病率都显著增加, 预计未来还将继续增长<sup>[9]</sup>。因此, 开发非侵入性诊断工具以及采用新的治疗方案已经成为日益关注的焦点。然而目前对T2DM和MAFLD在分子层面相互作用的研究仍较少。非编码RNA如微小RNA (microRNA, miRNA) 和环状RNA (circular RNA, circRNA)

可对基因转录进行调控, 在各种疾病中具有关键作用, 如糖尿病、肥胖以及MAFLD<sup>[10,11]</sup>。生物信息学在许多生物医学研究领域已显示出强大的潜力, 但在T2DM和MAFLD的研究中其应用还相对较少。因此, 本研究利用公开的生物信息学数据集探索T2DM和MAFLD间的分子和遗传关联, 对基因表达数据进行深入分析, 以揭示这两种疾病间可能共享的调控和分子机制。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2020年12月15日至2021年12月15日于新疆医科大学第六附属医院就诊的18例T2DM患者 and 18例T2DM合并MAFLD患者为研究对象, 另选取同期18例年龄性别匹配的健康体检人群为健康对照组。T2DM的诊断参照2020年《中国2型糖尿病防治指南》<sup>[12]</sup>, MAFLD的诊断参照《亚太肝病学会代谢相关脂肪性肝病的诊断和管理临床实践指南》<sup>[13]</sup>。排除标准: ①信息不完整者或无法提供知情同意; ②有心血管、呼吸系统、消化系统等慢性疾病史, 恶性肿瘤, 血色素沉着病, 既往减肥手术, 未经治疗的抑郁症, 药物滥用, 怀孕, 原发性内分泌疾病 (不包括未经治疗的甲状腺功能减退), 严重精神

疾病(如精神分裂症、双相情感障碍、饮食失调或最近6个月内因抑郁症住院)者;贝克抑郁量表评分超过30分,正在接受类固醇治疗等;③排除脂肪肝变性的继发原因(如病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、肝豆状核变性、甲状腺功能减退、性腺功能减退、恶性肿瘤、感染等疾病)。采集各组参与者的外周血样本于乙二胺四乙酸抗凝管中并分离外周血单核细胞(peripheral blood monocyte cells, PBMC)。所有研究内容均经新疆医科大学第六附属医院伦理审查通过(LFYLLSC20201015-01)。参与者均知晓研究内容并签署了知情同意书。

**1.2 转录组测序** 采用随机数字表法从每组中选择3例样本进行转录组测序分析。首先按照说明书使用TRIzol试剂(Invitrogen, 美国)从每个样本中提取总RNA。提取后的RNA用NanoDrop ND-1000光谱光度计(Thermo Fisher Scientific, 美国)进行定量,并用2100 RNA Nano 6000 Assay Kit(Agilent Technologies, 美国)进行质量检查。取3  $\mu\text{g}$ 总RNA作为起始原料,使用NEB Next Ultra Directional RNA Library Prep Kit for Illumina(NEB, 美国)构建mRNA和circRNA文库。构建好的文库在Illumina HiSeq 4000平台上(HiSeq/MiSeq)进行测序。

**1.3 数据预处理** 测序数据首先进行质量控制,使用FastQC软件检查原始测序质量,并使用Trimmomatic软件去除低质量的读取和接头。然后使用STAR软件将清洁读取比对到人类参考基因组(GRCh38)。最后使用featureCounts软件从比对结果中计算每个基因的表达量。此外,通过CIRI软件预测circRNA后与circBase数据库比对,进而识别和定量circRNA。使用featureCounts v1.5.0-p3计数读数。

**1.4 差异表达分析** 利用DESeq2软件包进行对各组间的差异表达进行分析。通过筛选 $|\log\text{FC}| > 1$ 且 $P < 0.05$ 获得显著差异表达的mRNA(differentially expressed mRNA, DEmRNA),通过筛选 $P < 0.05$ 获得显著差异表达的circRNA(differentially expressed circRNA, DEcircRNA)。然后分别鉴定两组DEmRNA和DEcircRNA的交集基因。

**1.5 富集分析** 使用DAVID工具对交集的DEmRNA进行基因本体(gene ontology, GO)和KEGG通路富集分析,以理解这些DEmRNA在生物过程、细胞组成、分子功能及信号通路方面的潜在作用。筛选条件为 $P < 0.05$ 。

**1.6 构建ceRNA网络** 分别利用circBank数据库和miRanda数据库预测交集DEcircRNA的靶标miRNA。利用Targetscan和miRTarBase数据库预测miRNA的靶向mRNA,并与交集的DEmRNA进行

比较。筛选在T2DM合并MAFLD上调或下调表达方向一致的DEmRNA和DEcircRNA,构建circRNA/miRNA/mRNA的内源竞争RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)调控网络。

**1.7 反转录定量聚合酶链式反应** 采用反转录定量聚合酶链式反应(reverse transcription quantitative polymerase chain reaction, RT-qPCR)验证关键基因在所有样本中的表达水平。首先使用DNA酶预处理以去除线性DNA,利用TRIzol提取剩余15个样本的总RNA,使用NanoDrop定量RNA。利用特异性环状RNA引物使用反转录试剂盒(SuperScript IV Reverse Transcriptase)将总RNA转化为cDNA。使用SYBR Green qPCR试剂盒在Real-time检测仪(罗氏)上进行RT-qPCR。GAPDH作为内参基因,通过 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法分析RT-qPCR数据。实验所用引物由上海生工设计并合成,has-circ0035198:上游引物为5'-GCCACAGATGACTATTTTCGCC-3',下游引物为5'-TCACGGTCATTGGCTTTTCACT-3';GAPDH:上游引物为5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物为5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。

**1.8 统计学处理** 使用R语言(版本4.0.3)和GraphPad Prism 9.0进行数据统计分析。年龄、病程、体重指数(body mass index, BMI)等正态分布的计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用LSD- $t$ 检验。性别、吸烟史等计量资料以例数和(或)百分数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料** 3组研究对象间BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖、糖化血红蛋白和甘油三酯水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),性别、年龄、吸烟和总胆固醇间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

**2.2 T2DM合并MAFLD患者mRNA的差异表达** 与健康对照组相比,在T2DM患者中识别出1210个DEmRNA(图1A),在T2DM合并MAFLD患者中识别出1461个DEmRNA(图1B)。交集分析显示有478个共同的DEmRNA(图1C、1D)。

**2.3 共同DEmRNA的富集分析** 对于共同的DEmRNA,进一步的功能富集分析显示其主要富集一些重要的生物过程和信号通路,生物进程方面包括RNA代谢过程的调节、转录、核酸模板转录调节等,细胞组成方面包括核质、胞质溶胶、核部分等,分子功能方面包括金属离子结合、阳离子结合、核酸结合等(图3A)。此外,黏着斑、Wnt信号通路和cGMP-PKG信号通路被显著富集于KEGG信号通路中(图3B)。

2.4 T2DM合并MAFLD组患者circRNA的差异表达 与健康对照组相比，在T2DM患者中识别出62个DEcircRNA（图3A），T2DM合并MAFLD患者中识别出112个DEcircRNA（图3B）。交集分析显示有11个共同的DEcircRNA（图3C、3D）。

2.5 DEcircRNA的ceRNA网络 通过预测共同DEcircRNA的靶标miRNA，在circBank数据库和miRanda数据库中获得了17个miRNA（图4A），这些miRNA在Targetscan和miRTarBase数据库中预测了1498个靶标mRNA（图4B），这些靶标mRNA

表1 健康对照组、T2DM组及T2DM合并MAFLD组的一般资料

项目	健康对照组 (18例)	T2DM组 (18例)	T2DM合并MAFLD组 (18例)	统计量值	P值
男/女 (例)	9/9	9/9	9/9	$\chi^2 = 0$	1
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	51.65 ± 11.93	55.11 ± 10.70	57.29 ± 9.52	$F = 0.630$	0.526
糖尿病病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	-	8.31 ± 2.10	8.47 ± 3.86	$t = -0.420$	0.690
MAFLD病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	-	-	10.31 ± 4.10	-	-
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.92 ± 2.5	23.55 ± 3.13	28.53 ± 2.87 <sup>bc</sup>	$F = 10.500$	< 0.001
吸烟 [例 (%)]	46.66	46.66	53.33	$\chi^2 = 0.593$	0.743
收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	112.53 ± 14.42	126.17 ± 16.28	131.94 ± 13.45 <sup>b</sup>	$F = 4.102$	0.029
舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	70.24 ± 5.25	75.24 ± 7.97	81.83 ± 8.27 <sup>b</sup>	$F = 5.721$	0.009
空腹血糖 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.71 ± 0.43	8.12 ± 2.16 <sup>a</sup>	8.55 ± 2.10 <sup>b</sup>	$F = 12.910$	< 0.001
糖化血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , %)	5.42 ± 1.13	8.45 ± 2.74 <sup>a</sup>	9.31 ± 2.68 <sup>b</sup>	$F = 7.061$	0.004
甘油三酯 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.08 ± 0.34	1.61 ± 0.86	2.17 ± 1.03 <sup>b</sup>	$F = 4.186$	0.028
总胆固醇 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.48 ± 0.37	4.54 ± 0.79	4.71 ± 1.22	$F = 0.171$	0.840

注：<sup>a</sup>健康对照组与T2DM组相比， $P < 0.05$ ；<sup>b</sup>健康对照组与T2DM组合并MAFLD组相比， $P < 0.05$ ；<sup>c</sup>T2DM组与T2DM组合并MAFLD组相比， $P < 0.05$ ；“-”为无相关数据。

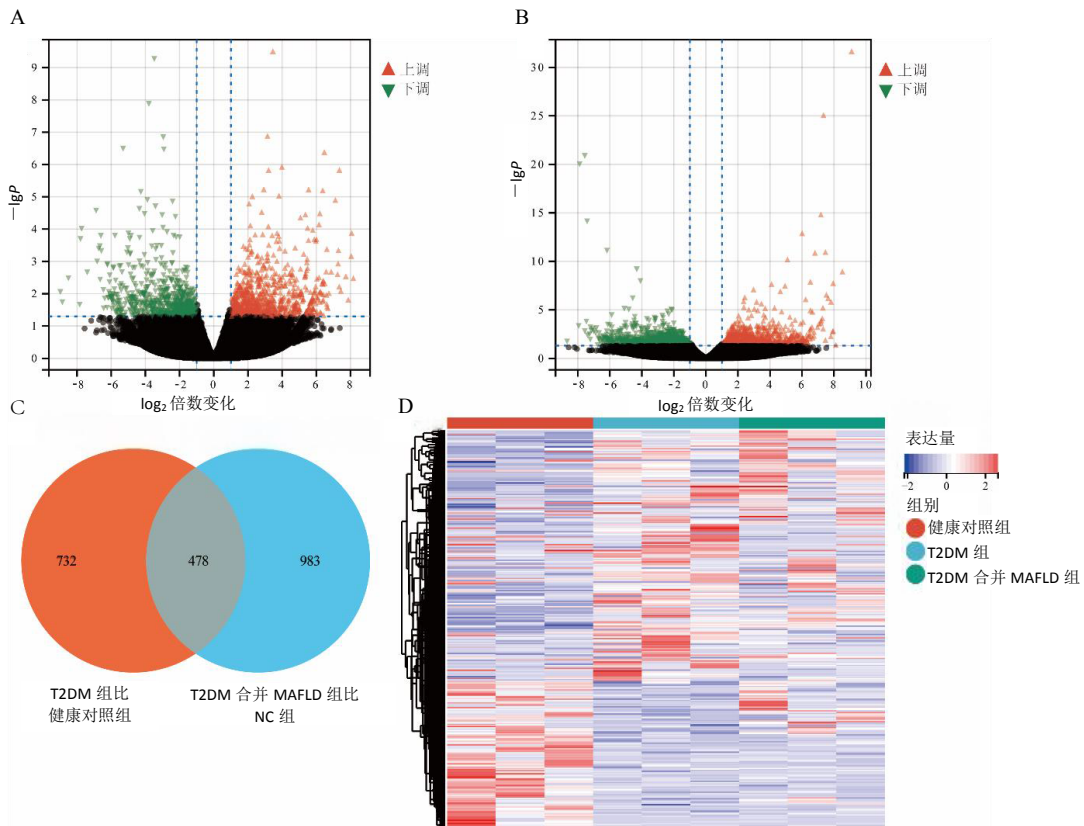


图1 T2DM组、T2DM合并MAFLD组与健康对照组 mRNA 的差异表达

注：A为T2DM组与健康对照组间差异表达的mRNA火山图；B为T2DM合并MAFLD组和健康对照组间差异表达mRNA的火山图；C为两组差异表达mRNA的交集；D为共同DEmRNA的表达热图。

中识别出45个DEmRNA(图4C)。将预测的具有靶向作用关系的基因构建为一个调控网络,见图4D。其中,has-circ0035198和CSNK2A1在T2DM组及T2DM合并MAFLD组中的表达均低于健康对照组,CSNK2A1参与Wnt信号通路,因此可构建一个ceRNA网络:has-circ0035198/hsa-miR-3173-3p/

CSNK2A1,通过Wnt通路参与T2DM合并MAFLD的病理机制。RT-qPCR检测表明has-circ0035198在T2DM合并MAFLD患者中的表达水平(0.589 ± 0.199)均显著低于T2DM组(0.872 ± 0.28)和对照组(1.09 ± 0.443)(*t*值分别为3.191、3.995,*P*值分别为0.004、< 0.001)。

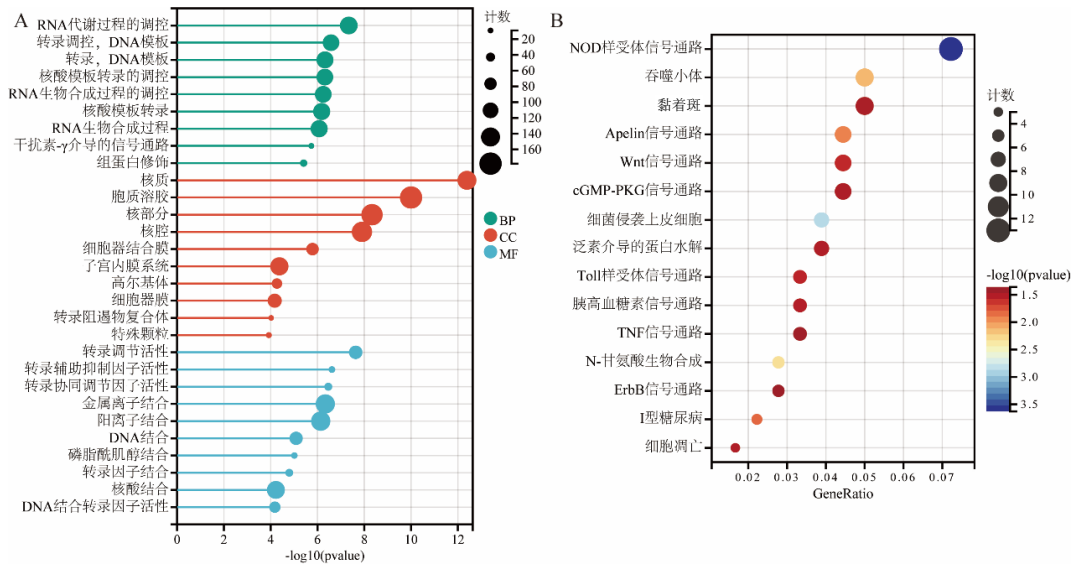


图2 共同DEmRNA的富集分析

注: A图示共同DEmRNA显著富集的生物进程(BP),细胞成分(CC)和分子功能(MF); B图示共同DEmRNA显著富集的KEGG信号通路。

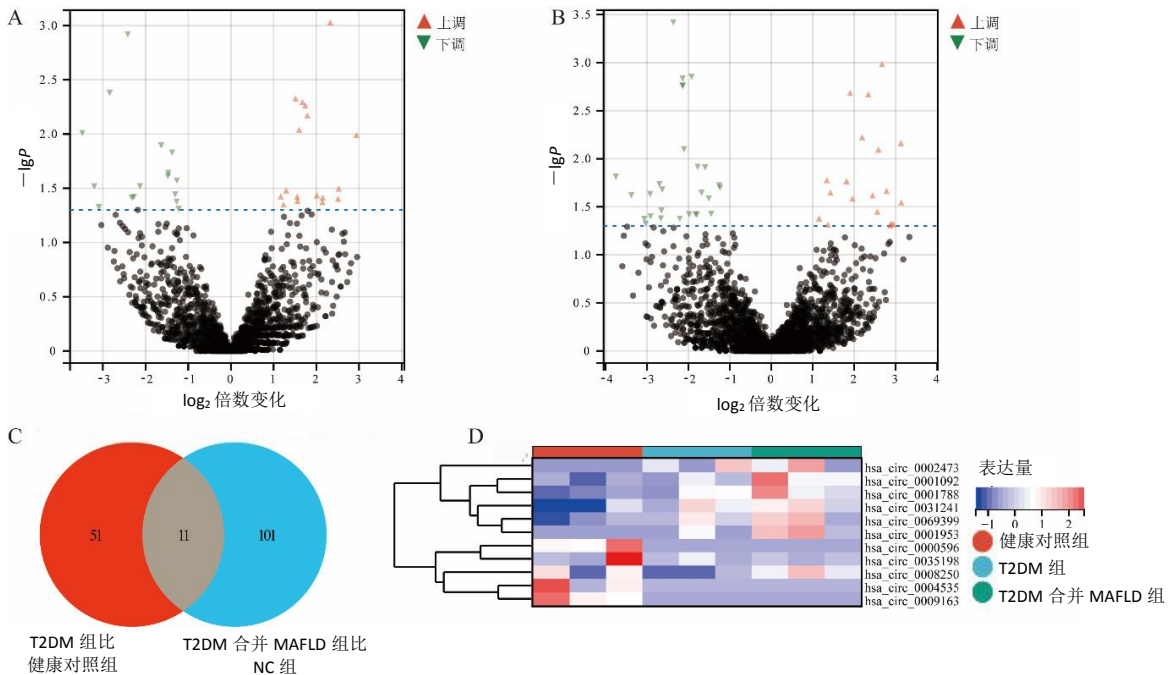


图3 T2DM组、T2DM合并MAFLD组与健康对照组circRNA的差异表达

注: A为T2DM组与健康对照组间差异表达的circRNA火山图; B为T2DM合并MAFLD组和健康对照组间差异表达的circRNA火山图; C为两组差异表达circRNA的交集; D为共同DEcircRNA的表达热图。

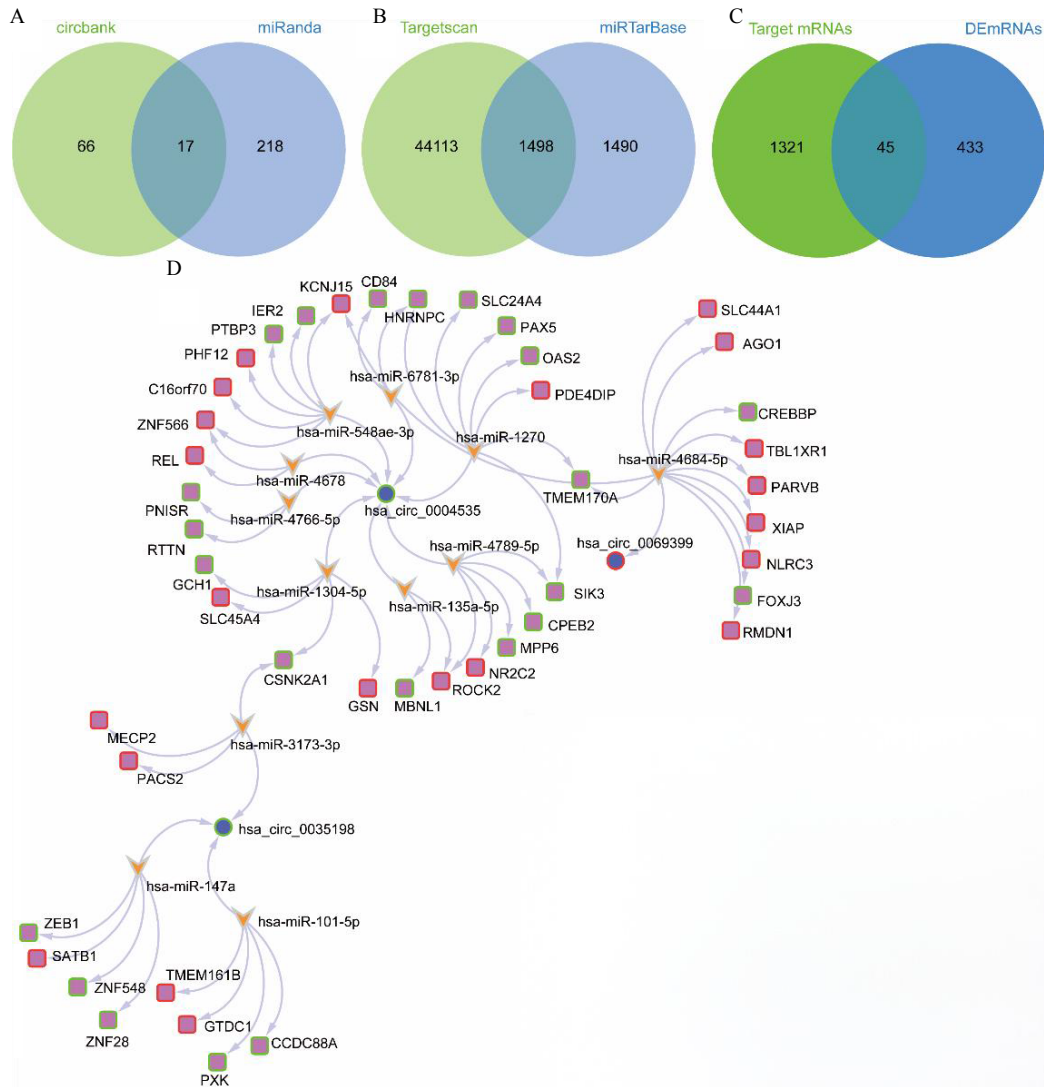


图4 构建 ceRNA 调控网络

注: A 为预测共同 DEcircRNA 靶标 miRNA 的交集; B 为预测 miRNA 靶标 mRNA 的交集; C 为靶标 mRNA 和 DEmRNA 的交集; D 为具有靶向调控关系的 circRNA、miRNA 和 mRNA 的网络, 圆形代表 circRNA, 锥形代表 miRNA, 方块代表 mRNA, 外圈红色表示上调表达, 外圈绿色表示下调表达。E 为 has-circ0035198 的 RT-qPCR 检测。

### 3 讨论

近年来T2DM和MAFLD病因学中的非编码RNA, 包括miRNA和circRNA作为治疗靶点的新方法越来越受关注<sup>[14,15]</sup>。本研究采用转录组测序方法寻找T2DM合并MAFLD患者中mRNA和circRNA表达谱。差异分析结果中的DEmRNA代表了T2DM和MAFLD间潜在的分子联系, 为理解二者共同的病理生理学提供了更多可能<sup>[16]</sup>。共同DEmRNA参与的生物过程和信号转导途径中发现了RNA代谢过程的调节、转录和核酸模板转录的调节。这些过程是基因表达的基础, 表明这些过程的改变可能潜在地促成了T2DM和MAFLD的发病<sup>[17,18]</sup>。此外, 根据KEGG通路分析结果, 共同DEmRNA在黏着斑、Wnt信号转导途径和cGMP-PKG信号转导途径中显著富集。研究表明, T2DM患者和非糖尿病对照者血液中黏着斑信号通路相关基因的表

达有显著差异<sup>[19]</sup>。活化的黏着斑分子转移到质膜上, 为肌动蛋白细胞骨架提供分子支架, 并与肌动蛋白重塑协同作用, 以放大胰岛素分泌的第二阶段<sup>[20]</sup>。Wnt信号通路失调通过直接影响胰岛β细胞的分化和增殖以及胰岛素的分泌作用参与了T2DM的发生和发展<sup>[21]</sup>。Wnt信号通路的表现遗传激活与MAFLD的脂肪代谢障碍相关<sup>[22]</sup>。cGMP-PKG信号转导通路在细胞增殖、分化、凋亡以及参与能量代谢中起基础作用, 参与T2DM及脂代谢的病理过程<sup>[23]</sup>。这些途径的改变可能导致在T2DM和MAFLD中观察到的细胞功能障碍。这些发现为T2DM和MAFLD共存的潜在分子机制提供了重要见解, 同时也强烈表明靶向Wnt途径可能是针对T2DM和MAFLD的有效治疗策略。但需要进一步研究来证实和阐明这些DEmRNA在T2DM和MAFLD发病机制中的特定作用。

circRNA是一种新型的、普遍和多样的内源性非编码RNA,对RNA核酸外切酶介导的降解具有抗性和高稳定性<sup>[24]</sup>。circRNA还具有细胞特异性、组织特异性和时间特异性,与其他类型基因相比,circRNA是更理想的疾病生物标志物,为各种疾病的后续治疗提供了新的靶点<sup>[25]</sup>。本研究为进一步探索circRNA在T2DM和MAFLD中的潜在调节作用,预测并鉴定了靶标miRNA与下游靶向的DEmRNA,进而构建了调控网络。酪蛋白激酶2 $\alpha$ 1(casein kinase 2 alpha 1, CSNK2A1)活性增加与胰岛素分泌增加相关,并且与基于质谱分析法的蛋白质组谱一致,在非肥胖糖尿病小鼠胰岛中观察到酪蛋白激酶2 $\alpha$ 亚基(casein kinase 2 alpha, CK2A)水平显著降低<sup>[26]</sup>。目前尚无确切证据证明has-circ0035198的功能,本研究证实其可能通过CSNK2A1参与Wnt信号调节。RT-qPCR表明T2DM合并MAFLD患者has-circ0035198表达水平下降。提示has-circ0035198可能在MAFLD合并T2DM的发病机制中发挥重要作用,可作为潜在的生物标志物或治疗靶点。

本研究虽然揭示了一些重要的分子机制,但仍存在一些局限性。本研究的样本量较小,可能影响了研究结果的广泛适用性和统计学的稳健性。虽然研究通过转录组测序筛选了差异表达的circRNA和mRNA并进行了ceRNA网络构建,但未在蛋白水平对关键分子进行深入验证。MAFLD和T2DM的病理机制可能受到多种环境和代谢因素的影响,本研究未充分讨论这些外部因素对circRNA/miRNA/mRNA网络的影响。后续研究需要更大规模的研究样本,进一步通过蛋白质组学分析和功能实验来验证这些分子在病理机制中的具体作用。

综上,本研究提供了对T2DM与MAFLD共存的复杂分子机制的更深入理解。共同的DEcircRNA及其相关的ceRNA网络,如has-circ0035198/hsa-miR-3173-3p/CSNK2A1轴,可能是未来潜在的诊断和治疗靶标,但需要进一步研究来验证这些发现并探索这些分子在T2DM和MAFLD发病机制中的具体作用。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] SZYDELKO J, MATYJASZEK-MATUSZEK B. MicroRNAs as biomarkers for coronary artery disease related to type 2 diabetes mellitus—from pathogenesis to potential clinical application[J]. *Int J Mol Sci*,2022,24(1):616.
- [2] 虞朝辉. 非酒精性脂肪性肝病的MDT管理[J]. *中华肝脏病杂志*,2023,31(8):810-812.
- [3] 赵维良,王治霞,喇登海,等. 血管生成抑制剂ZM 306416对高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病小鼠的保护作用[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(2):36-46.
- [4] YU C, WANG M, ZHENG S, et al. Comparing the diagnostic criteria

- of MAFLD and NAFLD in the Chinese population: a population-based prospective cohort study[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2022,10(1):6-16.
- [5] KOSMALSKI M, ŚLIWIŃSKA A, DRZEWSKI J J B. Non-alcoholic fatty liver disease or type 2 diabetes mellitus—the chicken or the egg dilemma[J]. *Biomedicines*,2023,11(4):1097.
- [6] XING Y, CHEN J, LIU J, et al. Associations between GGT/HDL and MAFLD: a cross-sectional study[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*,2022,15:383-394.
- [7] 陈兆斌,黄丽媛,王炳元,等. 代谢相关脂肪性肝病与2型糖尿病的关系及共病机制研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2023,39(10):2454-2459.
- [8] DROŹDŹ K, NABRDALIK K, HAJZLER W, et al. Metabolic-associated fatty liver disease (mafl), diabetes, and cardiovascular disease: associations with fructose metabolism and gut microbiota[J]. *Nutrients*,2021,14(1):103.
- [9] YANG K, CHEN J, ZHANG T, et al. Efficacy and safety of dietary polyphenol supplementation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*,2022,13:949746.
- [10] LI M, CHI X, WANG Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2022,7(1):216.
- [11] ZHU X, XIA M, GAO X. Update on genetics and epigenetics in metabolic associated fatty liver disease[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*,2022,13:20420188221132138.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*,2021,13(4):315-409.
- [13] ESLAM M, SARIN S K, WONG V W, et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*,2020,14(6):889-919.
- [14] KAZEMINASAB F, BAHARLOOIE M, GHAEDI K. Noncoding RNAs associated with PPARs in Etiology of MAFLD as a novel approach for therapeutics targets[J]. *PPAR Res*,2022,2022:6161694.
- [15] SAKSHI S, JAYASURIYA R, GANESAN K, et al. Role of circRNA-miRNA-mRNA interaction network in diabetes and its associated complications[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*,2021,26:1291-1302.
- [16] EFREM I C, MOTA M, VLADU I M, et al. A study of biomarkers associated with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in patients with Type 2 diabetes[J]. *Diagnostics (Basel)*,2022,12(10):2426.
- [17] LI N, XIE G, ZHOU B, et al. Serum adiponin as a potential biomarker for predicting the development of type 2 diabetes mellitus in individuals with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Front Physiol*,2021,12:696163.
- [18] ZHAO J, HU Y, PENG J. Targeting programmed cell death in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): a promising new therapy[J]. *Cell Mol Biol Lett*,2021,26(1):17.
- [19] LIANG C, SUN R, XU Y, et al. Effect of the abnormal expression of BMP-4 in the blood of diabetic patients on the osteogenic differentiation potential of alveolar BMSCs and the rescue effect of metformin: a bioinformatics-based study[J]. *Biomed Res Int*,2020,2020:7626215.
- [20] YANG S Y, LEE J J, LEE J H, et al. Secretagoin affects insulin secretion in pancreatic beta-cells by regulating actin dynamics and focal adhesion[J]. *Biochem J*,2016,473(12):1791-7803.
- [21] NIE X, WEI X, MA H, et al. The complex role of Wnt ligands in type 2 diabetes mellitus and related complications[J]. *J Cell Mol Med*,2021,25(14):6479-6495.
- [22] KARABICICI M, AZBAZDAR Y, ISCAN E, et al. Misregulation of Wnt signaling pathways at the plasma membrane in brain and metabolic diseases[J]. *Membranes (Basel)*,2021,11(11):844.
- [23] SUFIANOV A, KOSTIN A, BEGLIARZADE S, et al. Exosomal non coding RNAs as a novel target for diabetes mellitus and its complications[J]. *Noncoding RNA Res*,2023,8(2):192-204.
- [24] CHEN L L. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*,2016,17:205-211.
- [25] BAI C, YANG W, LU Y, et al. Identification of circular RNAs regulating islet beta-cell autophagy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Biomed Res Int*,2019,2019:4128315.
- [26] SACCO F, HUMPHREY S J, COX J, et al. Glucose-regulated and drug-perturbed phosphoproteome reveals molecular mechanisms controlling insulin secretion[J]. *Nat Commun*,2016,7:13250.

收稿日期: 2024-04-09

李敏,杨艳艳,石媛,等. Hsa\_circ\_0035198/hsa-miR-3173-3p/CSNK2A1通过Wnt通路参与2型糖尿病合并代谢相关脂肪性肝病调控机制[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025,17(3): 46-52.