

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.04.17

· 综述 ·

肥胖与胰岛素抵抗的关系及其表观遗传学的研究进展*

李永清¹, 逯素梅^{1,2}, 马万山^{1,2} (1. 山东大学, 山东省千佛山医院检验医学科, 济南 250014; 2. 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)检验医学科, 济南 250014)

摘要:肥胖作为一种慢性疾病严重影响着人类的生活以及健康,近些年来,伴随肥胖发生的相关疾病例如胰岛素抵抗(IR)在人群中的患病数也在逐年增长,健康问题日益严峻,且找不到确定有效的根治方法。肥胖与IR之间存在特定的联系,2型糖尿病(T2DM)也与IR密不可分。表观遗传是近些年人类研究疾病在基因表达方面的突破点,在人类疾病发生和疾病进展中有重要的作用。该文着眼于表观遗传与肥胖,胰岛素抵抗的发生发展进行综述,把近年关于肥胖,胰岛素抵抗和表观遗传相关的研究进行阐述,了解最新的进展,为以后的研究提供思路。

关键词:表观遗传学;肥胖;胰岛素抵抗;2型糖尿病。

中图分类号:R446

文献标志码:A

肥胖与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)密切相关,互为因果。当今世界人类生活方式和生活水平的改变使这两种慢性病的发生更加常见,困扰着人类健康,也为经济发展带来了很大的影响。为了明确发病机制,为以后的治疗提供明确方向,研究人员做了很多的努力。最近提出的表观遗传学为这两种疾病的治疗提供了思路,值得我们深入探讨。

1 肥胖与胰岛素抵抗

1.1 肥胖与2型糖尿病 肥胖症,虽然自1985年就被正式确认为一种疾病,但并没有得到人们的足够重视,因其不像其他疾病一样能给患者带来直接的痛觉,所以很少有人积极地治疗肥胖。但随着人类生活方式的改变,肥胖患者在人群中的发生率呈现上升的趋势。在中国,自2004年以来,人群一般性肥胖的患病率增加了90%左右,腹型肥胖的患病率增加了50%以上,成年人的总体肥胖率为14%,给国人的健康带来了很大的负担^[1]。如肥胖一样危害健康的代谢性疾病还有保持增长趋势的糖尿病。据2017年版糖尿病防治指南统计,中国人口的糖尿病患病率从1980年的0.67%,升高到2013年的10.4%,上涨了9.73%^[2]。其中,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占总的糖尿病的比例高达90%以上。

1.2 肥胖与胰岛素抵抗的关系 肥胖在T2DM患者IR的发生过程中起着重要作用。IR是指胰岛素的分泌水平正常甚至超过正常水平,但是患者机体对胰岛素作用不敏感,从而使分泌的胰岛素无法调节机体的血糖水平使其达到正常的一种病理状态,是T2DM的主要发生机制。IR通常由肥

胖驱动,在2020年发布的《糖尿病的实验室诊断专家共识》^[3]中,肥胖、超重、腹型肥胖被作为T2DM的独立危险因素出现。有研究表明肥胖时细胞因子的分泌会发生改变,这些变化是发生IR的契机,例如,TNF- α 、IL-6、瘦素会诱导IR^[4],而脂联素(adiponectin, ADPN)又能刺激胰岛素的敏感性。肥胖时脂肪细胞的增大也会刺激各种细胞因子进入脂肪组织,增加促炎因子的水平,导致全身IR和动脉粥样硬化。发生肥胖时,在肌肉和肝脏组织中蓄积填充的脂肪颗粒也会抑制细胞对血糖刺激的敏感性,使血糖的吸收减少,游离血糖升高,造成高糖症、IR以及 β 细胞在T2DM患者体内的凋亡^[5]。肥胖对IR的驱动不只发生在老年人中,超重的儿童发生IR的比例在不断增加。在持续肥胖的患者中,日后患T2DM的风险也较常人增加。

IR对肥胖也有不可忽视的反作用,IR使机体脂肪分解抑制作用减少,三酰甘油在体内积累增加,高糖环境使血清生长因子增加,血脂升高,胰岛素样生长因子(insulin like growth factor, IGF)、游离脂肪酸、低密度脂蛋白增加,形成动脉粥样硬化的风险大大增加^[6]。IR使脂肪组织对血清胰岛素不能做出正确的应答,更多的脂肪酸从脂肪细胞中释放到循环系统,导致了脂肪在肌肉和肝脏中的积累,这些蓄积的脂肪使脂肪细胞扩大并使其对胰岛素更加不敏感,形成恶性循环。IR与肥胖互成因果,所以必须找到有效的方法遏制这种进展。

2 表观遗传学

表观遗传学(epigenetics)是新近提出的与以往的经典

* 基金项目:国家自然科学基金(81400843);山东省重点研发计划(2017G006024);山东省自然科学基金(ZR2014HP033);山东省千佛山医院国家自然科学基金培育基金(QYPY2020NSFC1004)。

作者简介:李永清,1996年生,女,大学本科,硕士研究生,研究方向为代谢性疾病的发病机制。

通信作者:马万山,主任技师,博士,E-mail:mwsqianyi@163.com。

遗传学观点不同的遗传学说,是指基于非基因序列改变所致的基因水平的变化,包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色体重塑和长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 的调控,产生基因组印记、母体效应、基因沉默等效应。表观遗传学的改变可以遗传,并且可以被环境诱导,是环境因素和细胞内遗传物质交互作用的结果,其效应通过调节基因表达,控制生物学表型实现^[7]。正是因为表观修饰对于维持生物体内环境和各器官系统功能的重要性,表观遗传的异常会引起疾病,这也成为研究疾病发生、药物治疗,设计治疗方案的着眼点。

2.1 DNA 甲基化与 IR 和肥胖 DNA 甲基化是 DNA 序列上的特定碱基在 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferase, DNMT) 的作用下,以 S-腺苷甲硫氨酸 (s-adenosyl methionine, SAM) 作为甲基供体,通过共价键结合的方式获得一个甲基基团的过程,一般是指发生在 CpG 二核苷酸中胞嘧啶上的第 5 位碳原子上的过程,最终可以产生 5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, 5-MC)。

Dick 等^[8]进行的全基因组分析研究发现,缺氧诱导因子 3A (hypoxia inducible factor 3 A, HIF3A) 的甲基化与身体质量指数 (body mass index, BMI) 的增加之间存在特定的关联。HIF3A 是缺氧诱导因子家族的组成成分,研究表明, HIF3A 的靶向破坏可以保护机体,降低肥胖率,减少饮食诱导的肥胖,降低 IR 的发生率^[9]。Dick 等^[8]研究 HIF3A 甲基化与肥胖之间的关系显示, HIF3A 特定位点的甲基化可能不是肥胖的原因,而是肥胖发生的结果。虽未能解释肥胖发生的机制,但是提示了 HIF 家族在肥胖和 IR 中的相关作用,为以后研究肥胖提供了思路。另一组与肥胖相关的 TET (ten eleven translocation) 蛋白在 DNA 甲基化诱导脂肪变或者 IR 中发挥作用, TET 蛋白可以催化 5-MC 到 5-羟甲基胞嘧啶 (5-hydroxymethylcytosine, 5-HMC) 的转变过程,是甲基化的关键步骤^[10]。TET 蛋白分为 3 型,包括 TET1、TET2 和 TET3,其中 TET2 在肥胖患者和饮食诱导的 T2DM 患者体内均表达降低, TET2 以催化依赖性的方式促进了过氧化酶增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR γ) 的转录活性,进而引导 DNA 的甲基化,激活脂肪特异性基因的表达^[11]。TET1 在 β 细胞的增殖中的作用也被研究, TET1 可以导致周期蛋白依赖激酶抑制因子 1C (cyclin-dependent kinase inhibitor 1C, CDKN1C) 的去甲基化,降低细胞周期抑制剂 P57 的表达量,是 β 细胞增殖的特点^[12]。P57 是一种周期抑制剂,是 *CDKN1C* 基因的蛋白产物,受附近的印记控制区 *KIP2* DNA 甲基化状态的影响, P57 的表达减少有助于 β 细胞的增殖。研究表明,转录抑制物 CCCTC 结合因子 (CCCTC binding factor, CTCF) 与 TET 的相互作用可以增强脂转录增强子的 DNA 甲基化水平,在脂肪形成的过程中, CTCF 是高度动态的, CTCF 与 TET 的结合是脂肪形成的关键过程^[13]。

PPAR 家族中的 PPAR γ 在脂肪形成和 IR 中也有很大的作用。PPAR 是脂肪转录的主要因子。PPAR γ 引导过氧化物增殖反应元件周围的 DNA 甲基化, PPAR γ 引导的 DNA 甲基化可以激活脂肪细胞特异性基因的表达^[14],但是

PPAR γ 需要 TET2 才能维持选择性靶点上的 DNA 结合, TET 介导的 DNA 去甲基化在脂肪形成过程中是必不可少的。肥胖和 IR 与脂联素 ADPN 关系密切, ADPN 在脂肪细胞内选择性表达,可以抑制肥胖引起的免疫反应,增强胰岛素的敏感性,与肥胖和 IR 的发病呈负相关。ADPN 启动子特定区域的 DNA 高甲基化通过表观遗传控制抑制 ADPN 的转录,从而导致肥胖。用 DNMT 抑制剂抑制 DNMT1 活性,可以刺激 ADPN 的表达,抑制肥胖导致的炎症反应,改善肥胖引起的 IR 和葡萄糖的不耐受,进一步抑制动脉粥样硬化和免疫应答^[15]。DNMT 抑制剂阿扎胞苷 (azacitidine, 5-AZAC) 可以抑制哺乳动物细胞的 DNA 甲基化,并可以参与脂肪细胞的分化,可以用于胰岛素抵抗的治疗^[16]。渗透调控转录因子 (tonicity-responsive element binding protein, TonEBP) 或者 T 细胞活化核因子 5 (nuclear factor of activated T cells-5, NFAT5) 的表达降低对高脂饮食喂养 (high-fat diet, HFD) 引起的肥胖和 IR 有抵抗力, TonEBP 单倍体小鼠肥胖发生率降低, TonEBP 通过 DNA 甲基化抑制基因 *ADRB3* 的表达,从而促进了脂解^[17]。

2.2 LncRNA 与肥胖和胰岛素抵抗 研究表明, LncRNA KCNQ1 重叠转录物 1 (KCNQ1 overlapping transcript 1, KCNQ1OT1) 的转录水平与 T2DM 的发展有关。KCNQ1OT1 转录水平的降低与抑制性组蛋白的修饰减少以及高风险等位基因的 DNA 高甲基化相互作用,导致了 T2DM 的发生^[18]。LncRNA 生长阻滞特异性转录因子 5 (growth arrest-special transcript 5, GAS5) 位于人类基因组 1 号染色体上,有研究表明 GAS5 的敲除会使 T2DM 患者的葡萄糖吸收率降低,使葡萄糖转运体受到抑制,同时抑制胰岛素受体功能,使胰岛素 AKT 信号通路调控降低^[19]。IR 与多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 的关系密切, PCOS 主要表现为 IR, 与非 PCOS 组或者非 IR 组相比, LncRNA GAS5 在 PCOS 患者体内表达降低,提示 GAS5 在胰岛素抵抗中的保护作用^[20]。LncRNA 母系表达基因 3 (maternally expressed gene 3, MEG3) 在 T2DM 中表达明显减少, MEG3 的启动子高甲基化导致 DLK1-MEG3 的位点表达数量减少,导致了 β 细胞的凋亡^[21]。此外, LncRNA DMRT2、LncRNA TP53I13 在肥胖患者体内表达降低^[22]。

2.3 微小 RNA (micro RNA, miRNA) 与肥胖和 IR 在 miRNA 与代谢有关的研究中提到 miR-7、miR-375 与 IR 的关系, miR-375 过表达会增加胰岛素分泌,而降低则会导致高血糖、肝糖异生增加以及 T2DM 发生; miR-7 在 T2DM 中表达增加^[23]。IGF1 是结构上与胰岛素类似的多肽蛋白质,功能包括降血糖、降血脂、促生长、创伤修复和促进细胞分化。miR-126 的抑制会直接作用于 IGF1, 调控血糖的变化以及肥胖的发生^[24]。另外,一项有关双酚 A (bisphenol A, BPA) 的研究^[5]表明, BPA 暴露会引起肥胖、糖尿病、脂肪肝。BPA 的环境暴露会使 miR-338 发生改变, miR-338 通过靶向胰十二指肠同源框因子-1 (pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX-1), 控制 BPA 触发的胰岛素分泌功能从代偿到失代偿。miR338 表达增加, *PDX1* 基因表达减少, GCK 启动子高甲基化, 导致 IR。同时, BPA 的暴露导致脂质生成作用发生

改变,暴露之后损害了 miR-192 正常功能,与能量代谢、脂肪生成相关的基因固醇调节元件结合转录因子 1 (recombinant sterol regulatory element binding transcription factor1, SREBF1) 表达增加。

2.4 组蛋白修饰与肥胖和 IR 人类染色体 DNA 在基因遗传中的作用被广泛认可,组蛋白与 DNA 结合共同构成核小体。Allfrey 等^[25]发现组蛋白通过翻译后乙酰化和甲基化来修饰,这与基因表达有关。因此,组蛋白修饰被列入表观遗传的范畴。经过修饰,相关基因可以实现表达增强或者表达减弱的作用,为我们认识人体的生理与病理情况提供了更广泛的参考。组蛋白的修饰与人类疾病关系密切相关,参与了癌症、免疫病、炎症疾病的进展。

通过解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 介导非颤抖性产热来调节能量稳态的棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT), 被认为是对抗肥胖及其相关疾病的治疗靶点。BAT 的生成可以被脂肪分化过程中增加的异柠檬酸脱氢酶 1 (isocitrate dehydrogenase, IDH1) 介导的 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate, α -KG) 的积累所抑制,使 BAT 的形成减少。进一步研究发现,组蛋白 3 上的第 27 位赖氨酸 (trimethylation of lysine 27 on histone 3, H3K27) 的甲基化和乙酰化通过调节 UCP1 的表达来调控 BAT 的生成,同时,抑制 BAT 生成的 IDH1- α KG 轴也通过抑制组蛋白 3 上的第 4 位赖氨酸 (trimethylation of lysine 4 on histone 3, H3K4) 和组蛋白 3 上的第 6 位赖氨酸 (trimethylation of lysine 6 on histone 3, H3K6) 的甲基化从而使 BAT 的数量减少,导致肥胖以及 IR 的发生;表明 IDH1 调控脂肪生成与代谢的作用是通过组蛋白修饰的方式来进行^[26]。

赖氨酸特异性去甲基酶 1 (histone lysine specific demethylase, LSD1) 是一种组蛋白去甲基化酶,可以与激活棕色脂肪相关基因表达从而减少体内脂肪堆积的转录调节因子含 PR 结构域的因子 16 (PR domain-containing 16, PRDM16) 相结合,从而调节 BAT 的代谢。LSD1 和 PRDM16 表达降低会导致 H3K4 甲基化增强,可能在脂肪分解代谢中起着重要作用。PPAR γ 和增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer-binding protein α , C/EBP α) 协同控制脂肪细胞的分化,且二者在脂肪形成过程中会受到组蛋白甲基化调控因子 PTIP 蛋白 (Pax2 transactivation domain-interacting protein) 的影响,PTIP 减少会使 PPAR γ 和 C/EBP α 表达数量减少,影响 H3K4 的甲基化和 RNA 聚合酶 II 在 PPAR γ 和 C/EBP α 启动子上的富集,脂肪细胞的生成产生了缺陷,脂肪生成减少。另一个与 H3K9 相关的研究表明,H3K9 启动子的甲基化是由组蛋白赖氨酸甲基转移酶 (euchromatic histone lysine methyltransferase 1, EHMT1) 通过 PRDM16 的甲基化来实现,这一过程是米色脂肪形成所必需的^[27]。PRDM16 的甲基化由 TET 介导,EHMT1 缺失会使脂肪组织介导的产热作用减少,IR、肥胖、脂肪肝变性几率增加。一项对小檗碱在脂肪组织的募集和激活作用中的研究称,小檗碱可以通过 AMPK- α -KG-PRDM16 轴促进脂肪组织的热发生,从而减少脂肪的储存。H3K4 等部位的组蛋白修饰在一些高表达的胰岛特异性基因编码位点如 INS 上表达下降,表明了组蛋白修饰的作

用^[28]。奥氮平引发肥胖的一项研究中发现,H3K9 三甲基化、H3K9 二甲基化是在 EHMT2 的作用下调控脂肪形成的^[29]。H3K9 的组蛋白去甲基化酶 (Jumonji domain-containing protein, JMJD1A) 调节 β 肾上腺素能诱导的全身代谢和体重控制,JMJD1A 被蛋白激酶 A 磷酸化,是激活 BAT β 1 肾上腺素能受体基因 (β 1-adrenergic receptor, ADRB1) 和包括 UCP1 在内的靶点的关键。在小鼠试验中还发现经过体能锻炼的小鼠的组蛋白 19 (H19) 甲基化水平升高,与糖尿病的发生存在负相关。胰岛素高表达的 HepG2 细胞中 H3K4 表现出高甲基化和组蛋白 4 (H4) 高乙酰化^[30]。这些研究都提出了组蛋白修饰在肥胖和糖尿病发病过程中的影响,可能对后续的研究提供研究的思路。

也有研究发现,组蛋白赖氨酸残基的乳酸衍生的乳酸化作用也是组蛋白修饰的一种,作为一种表观遗传现象,它在癌症的进展、血管的生成、炎症以及免疫病的形成方面起着关键的作用。但是作为一种较新的组蛋白修饰的内容,乳酸化在 IR、肥胖中的作用还没有相关的研究,但是为组蛋白乳酸化在肥胖和糖尿病中的作用研究提供了很好的思路,在未来有望在这方面获得突破。

3 结语

肥胖与 IR 并不是完全独立发病的两种疾病,二者密切相关,发病时互为危险因素。从目前的治疗手段来看,尚不能完全根治肥胖或 IR。表观遗传学为人类认识疾病、了解疾病的发生发展以及治疗、预防提供了思路。在未来的研究中,把表观遗传学与肥胖、IR 和糖尿病结合起来,揭示其内在机制,对未来人类攻克这一难关有极大的指导意义。

4 参考文献

- [1] Zhang X, Zhang M, Zhao Z, *et al.* Geographic variation in prevalence of adult obesity in China: results from the 2013-2014 national chronic disease and risk factor surveillance [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(4): 291-293.
- [2] Chinese Diabetes Society. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [3] 姜悦. 糖尿病的实验室诊断管理专家共识 [J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(7): 481-487.
- [4] Amin MN, Hussain MS, Sarwar MS, *et al.* How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1213-1224.
- [5] Rahmani S, Pour Khalili N, Khan F, *et al.* Bisphenol A: What lies beneath its induced diabetes and the epigenetic modulation? [J]. *Life Sci*, 2018, 214: 136-144.
- [6] Morán I, Akerman I, van de Bunt M, *et al.* Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2012, 16(4): 435-448.
- [7] Harvey ZH, Chen YW, Jarosz DF. Protein-based inheritance: epigenetics beyond the chromosome [J]. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 195-202.
- [8] Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, *et al.* DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis [J]. *Lancet*, 2014, 383

- (9933): 1990-1998.
- [9] Jiang CT, Qu AJ, Matsubara T, *et al.* Disruption of hypoxia-inducible factor 1 in adipocytes improves insulin sensitivity and decreases adiposity in high-fat diet-fed mice [J]. *Diabetes*, 2011, 60(10): 2484-2495.
- [10] Tian Q, Zhao J, Yang Q, *et al.* Dietary alpha-ketoglutarate promotes beige adipogenesis and prevents obesity in middle-aged mice [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(1): e13059.
- [11] Bian FY, Ma X, Villivalam SD, *et al.* TET2 facilitates PPAR γ agonist-mediated gene regulation and insulin sensitization in adipocytes [J]. *Metabolism*, 2018, 89: 39-47.
- [12] Ou K, Yu M, Moss NG, *et al.* Targeted demethylation at the CDKN1C/p57 locus induces human β cell replication [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 209-214.
- [13] Dubois-Chevalier J, Oger F, Dehondt H, *et al.* A dynamic CTCF chromatin binding landscape promotes DNA hydroxymethylation and transcriptional induction of adipocyte differentiation [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(17): 10943-10959.
- [14] Fujiki K, Shinoda A, Kano F, *et al.* PPAR γ -induced PARylation promotes local DNA demethylation by production of 5-hydroxymethylcytosine [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2262.
- [15] Kim AY, Park YJ, Pan XB, *et al.* Obesity-induced DNA hypermethylation of the adiponectin gene mediates insulin resistance [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7585.
- [16] Harrison JJ, Anisowicz A, Gadi IK, *et al.* Azacytidine-induced tumorigenesis of CHEF/18 cells: correlated DNA methylation and chromosome changes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, 80(21): 6606-6610.
- [17] Lee HH, An SM, Ye BJ, *et al.* TonEBP/NFAT5 promotes obesity and insulin resistance by epigenetic suppression of white adipose tissue beiging [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3536.
- [18] Travers ME, MacKay DJ, Dekker Nitert M, *et al.* Insights into the molecular mechanism for type 2 diabetes susceptibility at the KCNQ1 locus from temporal changes in imprinting status in human islets [J]. *Diabetes*, 2013, 62(3): 987-992.
- [19] Shi Y, Patel NA, Cai JF. Discovery of a macrocyclic γ -AApeptide binding to lncRNA GAS5 and its therapeutic implication in Type 2 diabetes [J]. *Future Med Chem*, 2019, 11(17): 2233-2235.
- [20] Lin HY, Xing WJ, Li Y, *et al.* Downregulation of serum long non-coding RNA GAS5 may contribute to insulin resistance in PCOS patients [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(9): 784-788.
- [21] Kameswaran V, Golson ML, Ramos-Rodríguez M, *et al.* The dysregulation of the DLK1-MEG3 locus in islets from patients with type 2 diabetes is mimicked by targeted epimutation of its promoter with TALE-DNMT constructs [J]. *Diabetes*, 2018, 67(9): 1807-1815.
- [22] Liu Y, Ferguson JF, Xue C, *et al.* Tissue-specific RNA-Seq in human evoked inflammation identifies blood and adipose lincRNA signatures of cardiometabolic diseases [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4): 902-912.
- [23] López-Beas J, Capilla-González V, Aguilera Y, *et al.* miR-7 modulates hESC differentiation into insulin-producing beta-like cells and contributes to cell maturation [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 12: 463-477.
- [24] Ai D, Yu F. LncRNA DNM3OS promotes proliferation and inhibits apoptosis through modulating IGF1 expression by sponging MiR-126 in CHON-001 cells [J]. *Diagn Pathol*, 2019, 14(1): 106.
- [25] Allfrey VG, Faulkner R, Mirsky AE. Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1964, 51: 786-794.
- [26] Kim WK, Han BS. SUN-587 IDH1-dependent alpha-KG regulates brown fat differentiation and function by modulating histone methylation [J]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(Supplement_1): SUN-587.
- [27] Ohno H, Shinoda K, Ohyama K, *et al.* EHMT1 controls brown adipose cell fate and thermogenesis through the PRDM16 complex [J]. *Nature*, 2013, 504(7478): 163-167.
- [28] Dayeh T, Ling C. Does epigenetic dysregulation of pancreatic islets contribute to impaired insulin secretion and type 2 diabetes? [J]. *Biochem Cell Biol*, 2015, 93(5): 511-521.
- [29] Su Y, Liu X, Lian J, *et al.* Epigenetic histone modulations of PPAR γ and related pathways contribute to olanzapine-induced metabolic disorders [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104703.
- [30] Du X, Cai C, Yao J, *et al.* Histone modifications in FASN modulated by sterol regulatory element-binding protein 1c and carbohydrate responsive-element binding protein under insulin stimulation are related to NAFLD [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(1): 409-417.

(收稿日期:2021-02-05)

(本文编辑:王海燕)