



## 长链非编码 RNA 调节脂肪生成与代谢\*

姬卫秀 库磅炜成 赵云罡\*\*

(天津体育学院, 天津市运动生理学与运动医学重点实验室, 天津 301617)

**摘要** 肥胖作为一种全球性的公共健康危机, 其发病机制极为复杂, 核心涉及脂肪代谢网络的异常调控。近年来, 长链非编码 RNA (long non coding RNA, lncRNA) 被证实在肥胖的发生与发展中扮演关键调控角色, 其能够通过多样化的分子机制影响前脂肪细胞的分化命运以及脂质稳态的维持。本文系统综述了 lncRNAs 在脂肪细胞生成、脂肪生成与分解等关键生理过程中的作用机制, 重点阐述了其在脂肪组织、肝脏及循环系统中通过转录调控, 如影响转录因子活性、转录后水平如作为竞争性内源 RNA 海绵吸附 miRNA、表观遗传修饰等方式, 精细调控能量平衡与脂质储存的核心功能。进一步归纳了在肥胖状态下, 不同组织包括白色脂肪、棕色脂肪及肝脏中发挥促进或抑制作用的特定 lncRNAs, 并深入探讨了基于 lncRNA 的潜在抗肥胖治疗策略, 涵盖 CRISPR/Cas9 等基因编辑技术靶向致病性 lncRNAs、利用人工模拟物或过表达载体模拟有益 lncRNAs 的生物学功能, 以及运动干预等非药物途径。最后, 本文分析了当前研究面临的临床转化挑战, 包括 lncRNA 的进化保守性、组织特异性及功能机制多样性、递送难题等问题。本综述旨在为理解肥胖的分子机制提供新视角, 并为开发以 lncRNAs 为靶点的精准肥胖治疗策略奠定坚实的理论基础。

**关键词** 肥胖, 长链非编码 RNA, 脂肪, 代谢, 运动

**中图分类号** Q5, Q7 **DOI:** 10.3724/j.pibb.2025.0539

**CSTR:** 32369.14.pibb.20250539

肥胖是一个全球范围内的公共卫生问题, 严重影响人类健康与生活质量。流行病学调查表明, 2020 年全球超重或肥胖成年人已达 22 亿 (占比 42.3%), 到 2035 年可能继续飙升至 33 亿 (占比 54.2%)<sup>[1]</sup>。中国人群的现状更令人担忧, 2023 年超重或肥胖率已突破 50.0%, 患病人数达 6 亿, 居全球首位<sup>[2]</sup>。临床肥胖症是一种慢性疾病, 脂肪过量堆积会引发持续性器官功能障碍, 如肌肉骨骼损伤、呼吸系统问题、心脏负荷增加等, 严重影响日常生活<sup>[3]</sup>。然而, 肥胖的安全治疗仍面临许多挑战。严重肥胖的个体不适合通过高强度运动来减肥<sup>[4]</sup>。减肥手术 (如胃旁路手术、袖状胃切除术等) 虽然能有效帮助严重肥胖患者减重, 但也存在一定的风险和并发症。利莫那班、西布曲明和氯卡色林等减肥药物因副作用已退出国际市场<sup>[5]</sup>。目前, 胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂也有反弹作用的报道<sup>[6]</sup>。鉴于现有治疗策略的局限性, 必须深入探索肥胖发生的潜在机制, 开发更安全、精准的干预策略。

近年来, 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 因其在代谢调控中的关键作用而备受关注。作为一类长度大于 200 个核苷酸的 RNA 转录本, lncRNAs 一度被视为不具备编码能力的遗传信息载体, 但近年研究发现, 部分 lncRNAs 在特定条件下可编码具有生物学功能的小分子多肽。结构上, lncRNA 与 mRNA 相似, 具备典型的 5'端帽子结构和 3'端多聚腺苷酸尾巴, 并可经历可变剪接形成不同转录亚型。然而, 与 mRNA 相比, lncRNA 在进化上保守性较低, 且表现出显著的组织与细胞类型特异性表达模式。根据其在基因组中的相对位置及转录方向, lncRNA 可系统划分为反义、正义、基因间和双向 lncRNA 等主要类别 (图 1)。除序列本身所承载的信息外, lncRNA 的

\* 国家自然科学基金 (31971100), 天津市教委科研计划 (2024KJ091) 和天津体育学院青年教师科研托举项目 (24TYQZ005) 资助。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 022-23012120, E-mail: yungang.zhao@tj.us.edu.cn

收稿日期: 2025-12-08, 接受日期: 2026-04-03

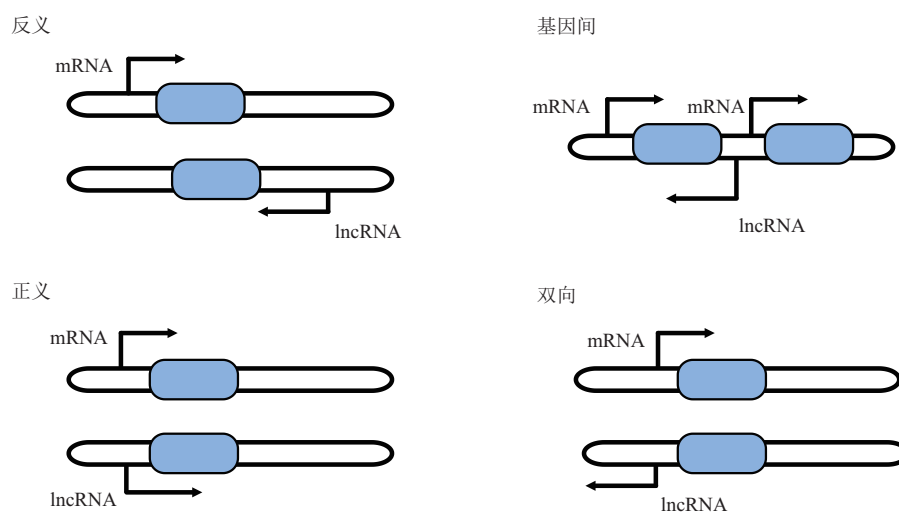


Fig. 1 Classification and transcriptional features of lncRNAs

图1 lncRNAs的分类及转录特征

反义lncRNA转录自编码基因的反义链，可分为内含子反义转录物或天然反义转录物，与正义链上的转录产物（如mRNA）部分或完全互补，其转录过程可能干扰正义链基因的转录，也可与正义链mRNA结合形成双链，影响mRNA的稳定性、剪接或翻译过程，还可招募修饰酶到特定基因位点，改变染色质状态，影响基因表达；lncRNA转录自编码基因的正义链，与编码基因的一个或多个外显子序列重叠，可能参与该编码基因的转录或转录后调控；基因间lncRNA由位于两个蛋白质编码基因之间DNA序列独立转录而成，不与任何编码基因重叠；双向lncRNA转录起始位点位于相邻基因的启动子附近，以相反方向转录，通常与邻近基因共享调控元件。箭头表示基因的转录方向。lncRNA：长链非编码RNA（long non-coding RNA）；mRNA：信使RNA（messenger RNA）。蓝色区域代表蛋白质的编码基因。

功能还受到多种转录后修饰机制的精密调控。例如，5-甲基胞嘧啶（5-methylcytosine, 5mC）修饰不仅能够增强lncRNAs的稳定性，防止其被核酸酶降解，还可通过位点特异性的方式精准调节其表达水平与功能活性<sup>[7]</sup>。

根据细胞内定位及其潜在作用靶点的差异，lncRNAs可进一步划分为若干功能类型（图2）。a. 分子诱饵型：该类lncRNAs能够特异性结合并“隔离”蛋白质（如转录因子或染色质修饰蛋白），从而抑制其活性，进而参与基因表达调控与染色质结构的动态重塑。b. 向导型：作为核糖核蛋白复合体的定位元件，该类lncRNAs可引导复合体识别特定染色质区域，同时发挥分子伴侣或信号转导介质的作用，参与多种生理过程的精确调控。c. 支架型：通过多个结构域同时招募多种蛋白质组分，在细胞核内组装形成功能性核糖核蛋白复合物。此类lncRNAs既能介导蛋白质-蛋白质间的相互作用，也可直接间接结合染色质，从而调控组蛋白修饰状态及基因转录活性。d. 竞争性内源RNA

（competing endogenous RNA, ceRNA）：主要位于细胞质中，该类lncRNAs通过含有miRNA应答元件的区域，以“分子海绵”方式吸附特定miRNA，解除miRNA对其靶mRNA的抑制作用，从而在转录后水平参与基因表达网络的精细调控。

近年来，越来越多的证据表明，lncRNAs在代谢调控中扮演关键角色。lncRNAs能够通过表观遗传修饰、转录调控及转录后调节等多种机制，在多个层面参与代谢稳态的精细调控，已成为代谢调控网络中的核心分子。因此，lncRNAs的表达与功能异常与多种生理过程及代谢性疾病的发生发展密切相关<sup>[8]</sup>。研究表明，多个lncRNAs在肥胖相关生物学过程中发挥重要作用，包括脂肪形成、脂肪细胞分化、脂质代谢调控等关键环节<sup>[9-11]</sup>。这些发现提示，lncRNAs不仅有助于揭示肥胖等代谢性疾病的分子机制，更有可能成为潜在的新型生物标志物和治疗靶点，为代谢性疾病的早期诊断与精准治疗提供新思路。

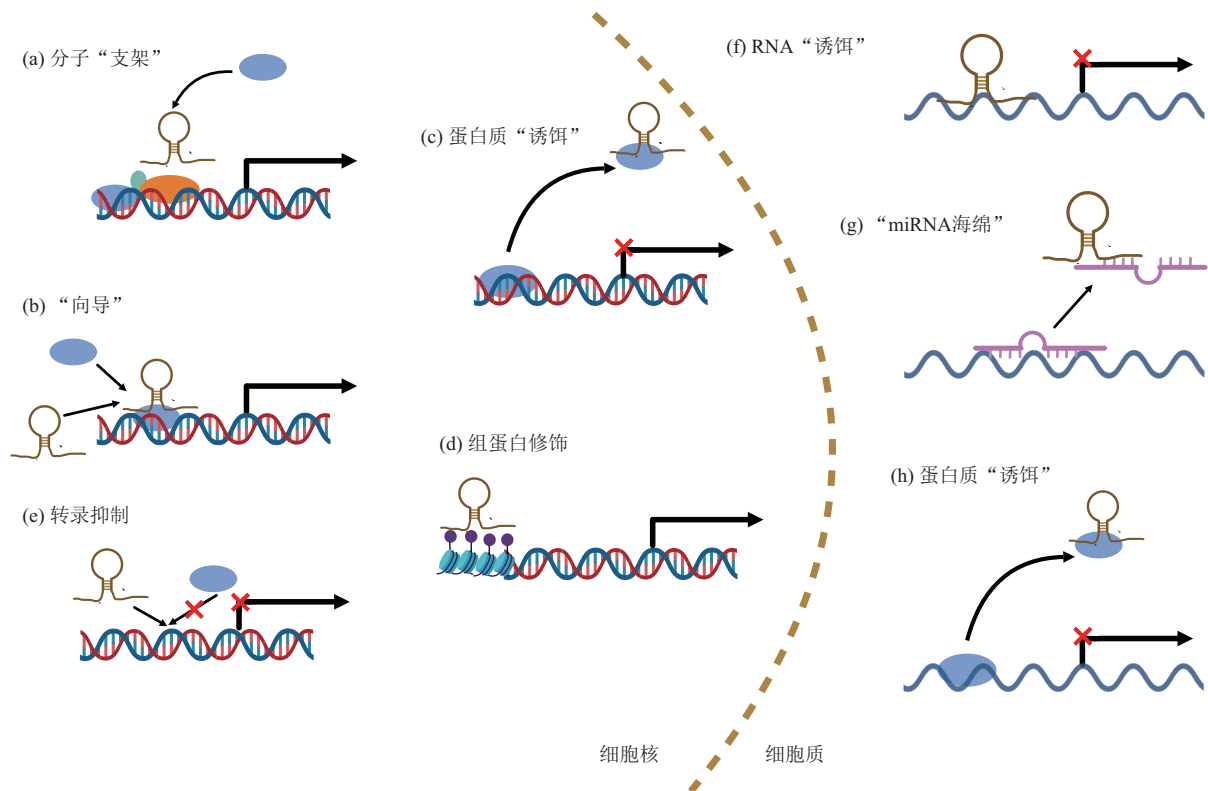


Fig. 2 Regulatory mechanisms of lncRNAs  
图2 lncRNA调控机制

定位于细胞核内的lncRNAs, 主要通过转录水平调控染色质状态与转录装置的功能而发挥作用, 其具体机制包括: (a) 充当分子“支架”组装功能性复合体, 同时结合多个蛋白质分子, 将它们组装成一个特定的核糖核蛋白复合体; (b) 扮演“向导”, 通过碱基互补配对或特定的结构域将染色质修饰复合物定向募集至特定基因组位点, 实现基因表达的时空特异性调控; (c) 作为蛋白质“诱饵”隔离转录因子, 起到负调控作用; (d) 直接调控组蛋白的共价修饰状态 (如甲基化、乙酰化等), 进而影响靶基因的转录活性; (e) 在基因上游启动子区域转录, 直接干扰转录复合体的装配。位于细胞质中的lncRNAs则主要调控基因表达的转录后事件, 例如: (f) 作为RNA“诱饵”直接与某些mRNA结合, 模拟某种调控元件的功能, 从而“欺骗”细胞内的调控机器, 影响mRNA的稳定性或降解过程; (g) 通过充当ceRNA或称“miRNA海绵”, 吸附特定的miRNA, 从而解除miRNA对其靶mRNA的抑制作用; (h) 与核内功能类似, 作为“诱饵”直接与RNA结合蛋白相互作用, 进而调节细胞质内的信号转导通路。miRNA: 微小RNA (microRNA)。蓝红色双螺旋代表基因组DNA, 蓝色波浪线代表mRNA, 棕色茎环结构代表lncRNA, 粉紫色片段代表miRNA, 蓝色椭圆形代表功能蛋白, 黑色箭头代表转录/基因表达的方向, 红色叉代表过程被抑制/阻断。

## 1 lncRNAs与脂肪生成

肥胖是一种复杂的多维度代谢性疾病, 通常是由于能量摄入和消耗失衡所导致的全身性能量代谢紊乱。能量过剩促使脂肪细胞生成 (adipogenesis) 与脂肪合成 (lipogenesis) 增强, 进而驱动肥胖的发生与发展。因此, 参与脂肪细胞生成和脂代谢调控的lncRNAs被认为在肥胖发展中具有重要调控潜力, 并有望成为潜在的生物标志物。

### 1.1 lncRNAs调控脂肪细胞生成

肥胖常伴随脂肪组织的病理性重塑, 表现为脂肪细胞肥大 (体积增大) 和/或增生 (数量增多)。该过程始于间充质干细胞向脂肪谱系的分化。在特

定微环境信号如Hh (Hedgehogs)、Wnt (wingless-type MMTV integration site)、骨形态发生蛋白 (bone morphogenic protein, BMP) 等的诱导下, 间充质干细胞定向分化为前脂肪细胞。随后进入增殖和终末分化阶段: 起始由cAMP反应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein, CREB) 磷酸化触发, 上调CCAAT增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer-binding protein, C/EBP)  $\beta$  和  $\delta$ , 磷酸化的C/EBP $\beta$ 进一步诱导过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 和C/EBP $\alpha$ 的表达。这两个关键转录因子协同激活脂肪细胞特异性基因, 促使胞质内积聚大量甘油三酯, 并具备分泌多

种生物活性因子的能力, 最终形成成熟脂肪细胞 (图3)。研究表明, PPAR $\gamma$  和 C/EBP $\alpha$  可特异性调控 175 个 lncRNAs 的表达, 这些 lncRNAs 的缺失会

导致脂肪生成相关基因表达下调、脂滴形成减少, 并阻碍脂肪细胞分化<sup>[12]</sup>。

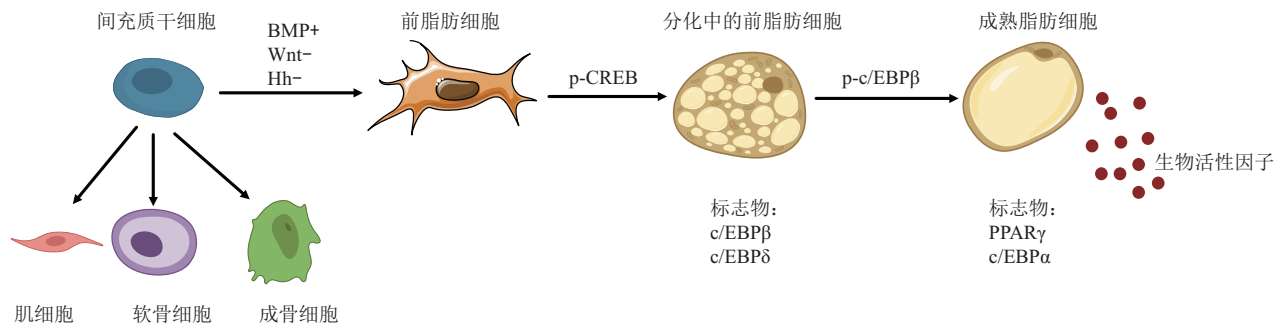


Fig. 3 Adipogenesis

图3 脂肪细胞生成过程

BMP: 骨形态发生蛋白 (bone morphogenic protein); Wnt: wingless-type MMTV integration site; Hh: Hedgehogs; p-CREB: 磷酸化的 cAMP 应答元件结合蛋白 (phosphorylated cAMP response element-binding protein); p-C/EBP $\beta$ : 磷酸化的 CCAAT/增强子结合蛋白  $\beta$  (phosphorylated CCAAT/enhancer-binding protein beta); C/EBP $\beta$ : CCAAT/增强子结合蛋白  $\beta$  (CCAAT/enhancer-binding protein beta); C/EBP $\delta$ : CCAAT/增强子结合蛋白  $\delta$  (CCAAT/enhancer-binding protein delta); PPAR $\gamma$ : 过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor gamma); C/EBP $\alpha$ : CCAAT/增强子结合蛋白  $\alpha$  (CCAAT/enhancer-binding protein alpha)。+: 促进; -: 抑制。

在白色脂肪组织中, 多种促脂肪生成的 lncRNAs 通过不同分子机制正向调控脂肪细胞分化过程。例如, lncRNA ADINR 在间充质干细胞成脂定向过程中表达, 通过改变 C/EBP $\alpha$  基因启动子区的组蛋白修饰状态, 显著增强其转录活性; 其沉默可导致脂肪形成效率降低与脂质积累减少<sup>[13]</sup>。鉴于间充质干细胞具有多向分化潜能, lncRNA HoxA-AS3 通过抑制成骨分化关键调节因子 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2) 的表达, 间接促进其向脂肪谱系分化<sup>[14]</sup>。除参与细胞定向外, 部分 lncRNA 还调控前脂肪细胞增殖: lncACART 可加速 3T3-L1 前脂肪细胞增殖<sup>[15]</sup>; lncRNA-Adi 通过与 miR-449 a/CDK6 轴促进细胞周期进程<sup>[16]</sup>; lncRNA MSTRG4710 则经 miR-29b-3p/IGF1 通路提高前脂肪细胞增殖率<sup>[17]</sup>。在终末分化阶段, lncRNA SRA 作为白色脂肪组织分化的关键正调节因子, 其敲除可导致脂肪生成相关基因表达下调与脂滴形成减少<sup>[18]</sup>。

白色脂肪组织中亦存在多种负向调控脂肪生成的 lncRNAs。在前脂肪细胞增殖方面, lncPRDM 16 与 lncFAM 200B 可有效抑制其增殖<sup>[19-20]</sup>。在终末分化调控中, 负调节因子主要通过两种机制发挥作用。一是诱导成骨分化相关基因表达间接抑制脂肪

分化, 如 lnc-TCONS\_00041960 通过上调成骨关键因子 Runx2 和糖皮质激素诱导亮氨酸拉链蛋白表达促进前脂肪细胞向成骨细胞转化<sup>[21]</sup>, lnc-MEG3 则作为 miR-140-5p 的 ceRNA, 在抑制脂肪生成的同时促进骨生成<sup>[22]</sup>。二是直接抑制脂肪细胞生成关键基因表达, 如 lncRNA CAAlnc 1 与人抗原 R 蛋白结合形成转录抑制复合物, 下调 PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$  等核心转录因子<sup>[23]</sup>, lnc-U90926 通过抑制 PPAR $\gamma$  转录活性来阻碍脂肪细胞生成<sup>[24]</sup>。值得注意的是, lnc-U90926 的生理功能存在争议, 虽然体外实验显示 lnc-U90926 能抑制 PPAR $\gamma$  活性, 但 U90926 敲除型小鼠在高脂饮食条件下未表现出显著的代谢表型差异, 与普通小鼠无异, 这可能是因为体外细胞模型是一个高度均质的系统, 而在整体动物环境中脂肪组织是一个由多种细胞类型组成的复杂器官, 细胞间相互作用共同调节组织功能状态, 且其在不同组织细胞中表达水平差异巨大, 体外观察到的分子机制无法完全复制到这种复杂的微环境中<sup>[25]</sup>。

在棕色脂肪组织中, lncRNAs 通过正负调控网络精细调控脂肪生成和产热过程。研究表明, lncRNA Blnc1 作为关键正调控因子, 可促进棕色脂肪生成并激活产热相关基因表达<sup>[26]</sup>。其通过与早期 B 细胞因子 2 形成核糖核蛋白复合物, 增强解

偶联蛋白1 (uncoupling protein 1, UCP1) 启动子与PPAR $\gamma$ 的结合活性, 促进脂肪细胞分化<sup>[27-29]</sup>, 并可通过调节线粒体生物发生来抵抗饮食诱导的肥胖<sup>[27]</sup>。在冷应激条件下, 新生山羊棕色脂肪组织中lncDGAT2表达显著上调, 其转录激活机制涉及转录因子PR结构域蛋白4与启动子的直接结合, 该过程不仅促进棕色/白色脂肪细胞分化, 还能增强产热相关基因表达<sup>[30]</sup>。从棕色脂肪组织衍生的小细胞外囊泡中鉴定出的lncRNA AK029592, 可作为ceRNA吸附miR-199a-5p解除其对下游靶基因的抑制, 从而显著促进产热相关基因表达<sup>[31]</sup>。此外, 组织特异性lncRNA MSTRG.310246.1具有促进棕色脂肪细胞分化和产热的功能, 但对白色脂肪细胞无显著影响<sup>[32]</sup>。在负调控方面, lncRNA Lexis缺失可同时增强UCP1依赖性与非依赖性产热途径<sup>[33]</sup>。其通过与转录激活因子TCF7L2竞争性结合, 阻碍其与下游靶基因(如ATP酶、肌质/内质网Ca<sup>2+</sup>转运蛋白2)的结合, 从而特异性抑制UCP1非依赖性产热<sup>[33]</sup>。

lncRNAs还参与白色脂肪棕色化进程的调控。lncRNA XIST通过与C/EBP $\alpha$ 结合促进前脂肪细胞向棕色样脂肪细胞分化, 防止高脂饮食诱导的肥胖<sup>[34]</sup>。lncRNA AK 079912通过激活白色脂肪细胞中的线粒体生物发生与产热相关基因, 诱导白色脂肪棕色化<sup>[35]</sup>。lncRNA TUG1则通过miR-204/SIRT1轴促进白色脂肪组织的棕色重塑, 逆转糖尿病的发展<sup>[36]</sup>。值得注意的是, 冷暴露诱导的lnc266在常温条件下对白色脂肪棕色化无显著影响, 但在冷暴露条件下可显著促进肥胖小鼠白色脂肪棕色化与产热基因表达。机制上, lnc266通过竞争性结合miR-16-1-3p解除其对UCP1的转录抑制, 进而促进前脂肪细胞向棕色脂肪细胞分化并刺激产热基因表达<sup>[37]</sup>。与白色脂肪棕色化相对的是棕色脂肪白色化, 随着年龄的增长棕色脂肪转化为“白色样”表型, 称为“衰老相关棕色脂肪白色化”。新近证据表明, 在兔棕色脂肪白色化过程中共筛选出631个差异表达lncRNAs, 可能通过ceRNA网络发挥调控作用<sup>[38-39]</sup>。

综上, lncRNAs通过多层次调控网络参与脂肪细胞生成的各个阶段, 为开发基于lncRNAs的肥胖治疗策略提供了新的分子靶点。不同lncRNAs在脂肪生成各阶段的特异性作用提示其可能作为精准调控脂肪组织发育的“分子开关”。未来研究需进一步揭示其在生理与病理条件下的精确调控机制。

## 1.2 lncRNAs参与脂肪酸代谢

### 1.2.1 lncRNAs调节脂肪生成

脂肪生成 (lipogenesis) 是指机体合成脂肪酸并将其与甘油酯化生成甘油三酯的生化过程。脂肪从头合成的失调是肥胖的典型特征, 并与胰岛素抵抗、糖尿病等代谢性疾病密切相关。

lncRNAs通过转录调控、表观遗传修饰及ceRNA网络等多层次分子机制, 精密调控脂肪生成过程, 进而影响脂肪组织的脂质沉积。研究发现, 促进脂肪生成的lncRNAs多通过ceRNA机制解除miRNA对脂合成关键基因的抑制作用。例如: lncRNA PLAAT3-AS通过吸附miR-503-5p解除其对靶基因磷脂酶A与酰基转移酶3 (phospholipase A and acyltransferase 3, PLAAT3)的抑制, 从而促进脂肪生成<sup>[40]</sup>; lncRNA AI504432作为miR-1a-3p的海绵分子, 上调脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FASN) 的表达<sup>[41]</sup>; lncRNA Gm15232通过竞争性结合miR-192-3p, 增强糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GCR) 的表达, 进而激活脂肪生成程序<sup>[42]</sup>。与之相反, 抑制性lncRNA LOC106505926不仅能够显著抑制前脂肪细胞的分化, 还可直接与FASN结合, 并抑制其酶活性, 最终阻碍脂滴的形成与积累<sup>[43]</sup>。

肝脏是脂肪从头合成的主要器官, 其代谢过程受到多种lncRNAs的精细调控。近年研究表明, 肝脏特异性lncRNAs通过复杂的分子网络参与脂肪生成、脂质积累及胰岛素敏感性调节。在促脂肪生成方面, lncRNA ARSR与lncRNA MALAT 1可通过调节固醇调节元件结合蛋白1c (sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP-1c) 的表达或稳定性, 显著增加脂肪生成酶的活性, 导致肝脏脂质积累、脂肪变性及胰岛素抵抗<sup>[44-45]</sup>。lncRNA MALAT1具有多效性调控功能, 既可经由抑制AMPK信号通路影响不饱和脂肪酸生物合成<sup>[46]</sup>, 亦可通过miR-206/ARNT轴上调PPAR $\alpha$ /CD36表达<sup>[47]</sup>, 形成复杂的促脂肪生成网络。lncRNA Gm28382则通过形成miR-326-3p/ChREBP调控轴, 直接激活肝脏脂肪生成程序<sup>[48]</sup>。在抑制脂肪生成方面, lncHR1能同时靶向FAS和SREBP-1c的活性, 通过双重抑制作用有效阻遏甘油三酯和脂质液滴的形成和积累<sup>[49]</sup>。lncRNA-MEG3通过下调叉头框蛋白O1的表达和核转位, 显著抑制HepG2细胞的脂肪从头合成<sup>[50]</sup>。lncRNA GAS5通过吸附miR-26a-5p上调磷酸二酯酶4B表达, 激活cAMP/CREB

信号通路,从而改善肝脏脂质积聚与线粒体功能<sup>[51]</sup>。lncRNA H19则通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/SREBP-1c轴调节肝细胞脂滴形成<sup>[52]</sup>。值得注意的是,禽类研究中发现,lncRNA1926与lncRNA3223是调控胚胎肝脏脂质代谢的关键因子,其基因敲除可显著降低肉鸡胚胎原代肝细胞中的脂滴积累、甘油三酯和总胆固醇水平<sup>[53]</sup>。

脂肪代谢的调控具有显著的组织特异性,除肝脏和脂肪组织外,多种器官与细胞类型中的lncRNAs也被证实参与脂质合成与积累的调控,这一现象在肿瘤微环境中尤为突出。在消化道肿瘤中,结直肠癌中lncRNA POU6F2-AS1通过甲基转移酶样蛋白3介导的N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)甲基化修饰显著上调,其通过招募转录因子Y盒结合蛋白1至启动子区域,激活脂肪酸合成通路,促进肿瘤细胞增殖<sup>[54]</sup>。lncRNA ZFAS1通过结合胞质聚腺苷酸结合蛋白2稳定SREBP1 mRNA,进而上调硬脂酰辅酶A去饱和酶1和FASN等关键脂肪生成酶的表达,驱动结直肠癌脂质沉积<sup>[55]</sup>。在食管鳞状细胞癌中,LINC00514通过竞争性结合miR-378a-5p解除其对鞘氨醇激酶1的抑制作用,激活脂肪生成通路并促进肿瘤进展<sup>[56]</sup>。在骨肉瘤中,lncRNA CAT1通过与丙酮酸激酶M2蛋白相互作用促进固醇调节元件结合蛋白2的磷酸化,经由Warburg效应与脂肪生成双重途径加速肿瘤发生<sup>[57]</sup>。此外,妊娠期乳腺组织中Linc-smad通过m6A修饰方式调控甲基转移酶样蛋白14(methyltransferase-like protein 14, METTL14)基因表达,负向调节脂质合成,为理解哺乳期乳腺脂代谢重编程提供了新视角<sup>[58]</sup>。

### 1.2.2 lncRNAs调节脂肪分解

脂肪分解(lipolysis)是机体动员储备能量的关键代谢过程,其精确调控对维持机体能量稳态至关重要。近年研究表明,lncRNAs在该过程中扮演重要调控作用。

在白色脂肪组织中,多种lncRNAs被证实参与脂肪分解的精细调控。研究发现:lncRNA G8110除参与脂肪细胞分化外,还能促进脂解基因表达,诱导脂肪组织重塑<sup>[59]</sup>。lncG47338、lncG30660、lncG29516和lncG3790等与脂肪酸 $\beta$ 氧化及脂解代谢关键基因存在显著共表达关系,共同构成复杂的调控网络<sup>[60]</sup>。lncRAP2通过结合mRNA稳定蛋白胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2(insulin-

like growth factor 2 mRNA-binding protein 2, IGF2BP2)形成核糖核蛋白复合物,增强脂联素等代谢调节因子的mRNA稳定性,从而促进能量消耗<sup>[61]</sup>。在饮食诱导的肥胖模型中,lncRNA Hnscr表达显著下调,其通过调控cAMP/PKA信号通路影响脂肪分解活性,被证实为脂质代谢的关键调节因子<sup>[62]</sup>。在人类产热脂肪组织中,LINC00473与UCP1表达呈显著正相关,能够协同调节线粒体氧化代谢与脂肪分解过程<sup>[63]</sup>。特别值得注意的是,LINC00116编码的小肽MTLN可直接与线粒体三功能蛋白发生相互作用,调控脂肪酸 $\beta$ 氧化与脂肪分解,为理解lncRNAs通过编码功能性小肽调控代谢提供了直接证据<sup>[64]</sup>。

不同组织中的lncRNAs展现出特异的脂肪分解调控模式:在肝脏中,Lnc\_217通过双重机制调节脂代谢——既抑制SREBP-1c的蛋白水解活化以减少脂肪生成,又激活PPAR $\alpha$ /CPT-1 $\alpha$ 通路促进脂肪酸 $\beta$ 氧化<sup>[65]</sup>。lncRNA NEAT1在肝癌微环境中通过结合miR-124-3p/ATGL轴干扰正常脂肪分解过程,驱动肿瘤细胞增殖<sup>[66]</sup>。在肌肉组织中,lncIMF4通过调控自噬过程影响肌内脂肪细胞脂解活性,其敲除可显著抑制脂肪分解,促进肌内脂肪沉积<sup>[67]</sup>。在间充质干细胞中,lncRNA NONMMUT096150.1通过PPAR和AMPK等多条信号通路,精细调节脂肪分解过程与脂肪细胞生成<sup>[68]</sup>。

综上,lncRNAs广泛参与多种组织的脂肪生成和分解调节,丰富了脂代谢调控网络,也为代谢性疾病的治疗提供了新的潜在靶点。基于组织特异性的lncRNAs靶向治疗策略有望为精准代谢干预奠定基础。

## 2 lncRNAs在肥胖发生和抗肥胖中的作用

### 2.1 脂肪组织中的lncRNAs

高通量测序技术的应用,使系统筛选肥胖与健康个体脂肪组织中的全转录组成为可能,从而鉴定出大量与肥胖相关的lncRNAs。通过对肥胖人群和正常人群的转录组测序和生信分析,肥胖成人内脏脂肪组织中鉴定出118个差异表达lncRNAs<sup>[69]</sup>,内脏网膜脂肪组织中鉴定出11个差异表达lncRNAs<sup>[70]</sup>。类似的,肥胖小鼠腹股沟白色脂肪组织中鉴定出46个差异表达的lncRNAs<sup>[71]</sup>。这些发现表明,脂肪组织中存在广泛的lncRNAs表达失调,深刻影响肥胖个体的代谢稳态。相关失调的lncRNAs汇总在表1。

Table 1 Summary of dysregulated lncRNAs in adipose tissue/cells of obese individuals  
表1 肥胖个体脂肪组织/细胞中失调的lncRNAs总结

| lncRNA            | 实验对象        | 组织来源     | 变化 | 调节基因或通路                      | 作用                                    | 文献   |
|-------------------|-------------|----------|----|------------------------------|---------------------------------------|------|
| NEAT1             | 骨髓间充质干细胞    | 骨髓       | 上调 | ATF2-NEAT1轴                  | 促进脂肪分化; 抑制成骨分化; 诱导细胞周期停滞; 损害线粒体功能     | [72] |
| lncRNA HOXA11-AS1 | 人           | 白色脂肪组织   | 上调 | C/EBPα、DGAT2、CIDEc、perilipin | 促进脂肪生成                                | [73] |
| lncRNA-OAD        | 3T3-L1前脂肪细胞 | 白色脂肪组织   | 上调 | β-catenin                    | 促进脂肪生成                                | [74] |
| lncRNA TINCR      | 人脂肪间充质干细胞   | 白色脂肪组织   | 上调 | miR-31-5p                    | 促进脂肪生成                                | [75] |
| lncRNA PVT1       | 3T3-L1前脂肪细胞 | 白色脂肪组织   | 上调 | PPARγ、C/EBPα、AP2             | 促进脂肪生成                                | [76] |
| lncRNA KCNQ1OT1   | 大鼠肌腱干细胞     | 脂肪/骨组织   | 上调 | miR-138、PPARγ、RUNX2          | 促进脂肪生成                                | [77] |
| lncRNA Plnc1      | 猪脂肪细胞       | 白色脂肪组织   | 上调 | PPARγ                        | 促进脂肪生成                                | [78] |
| ASMER-1/2         | 人           | 白色脂肪     | 上调 | PPARγ                        | 促进脂肪生成、脂质动员                           | [79] |
| ACART             | 小鼠          | 皮下/肾周脂肪  | 上调 | PPARγ/C/EBPα                 | 促进前脂肪细胞增殖分化                           | [15] |
| Gm1529            | 小鼠          | 白色脂肪     | 上调 | miR-27b/PPARγ                | 促进脂肪细胞生成                              | [80] |
| linc-GALNTL6-4    | 人           | 脂肪组织     | 上调 | 细胞周期基因/载脂蛋白C1                | 促进脂质积累, 诱导炎症                          | [81] |
| lncORA            | 小鼠          | 脂肪组织     | 上调 | PI3K/AKT/mTOR                | 促进脂肪细胞分化                              | [71] |
| MEK6-AS1          | 人           | 脂肪组织     | 上调 | NAT10/MEK6                   | 促进脂肪生成和异位脂质沉积                         | [82] |
| LINC00278         | 男性肥胖患者      | 内脏脂肪     | 上调 | METTL14/BRG1/PPARγ2          | 促进男性特异性脂肪生成                           | [83] |
| HCP5              | 儿童          | 全身       | 上调 | miR-17-5p/RRAS2/NLK          | 促进免疫失调和肥胖进展                           | [84] |
| Dio3os            | 小鼠          | 小鼠棕色脂肪组织 | 下调 | Dio3os-Dio3-T3轴              | 促进胎儿/成体棕色脂肪分化; 提高线粒体密度与产热能力; 增强全身能量消耗 | [85] |
| lncRNA U90926     | 小鼠          | 白色脂肪组织   | 下调 | PPARγ、FABP4、C/EBPα、AdipoQ    | 抑制脂肪生成                                | [24] |
| linc-ADAIN        | 人           | 脂肪组织     | 下调 | IGF2BP2/KLF5/IL-8            | 抑制脂肪扩张和脂质储存                           | [86] |
| Paral1            | 小鼠          | 脂肪组织     | 下调 | RBM14/PPARγ                  | 维持脂肪组织功能                              | [87] |
| AATBC             | 人           | 脂肪组织     | 下调 | UCP1/OPA1                    | 增强线粒体功能和产热                            | [88] |

在肥胖状态下, lncRNAs整体呈现促脂肪生成的上调趋势, 以PPARγ为核心调控节点, 通过miRNA海绵、表观修饰等多种机制构成复杂的调控网络。少数下调的lncRNAs则与产热、线粒体功能相关, 其表达下降可能进一步加剧能量代谢失衡。lncRNAs不仅揭示了肥胖脂肪组织功能重塑的分子基础, 也为后续的功能机制研究和靶向干预提供了潜在候选分子。NEAT1: 长链非编码RNA核富集丰富转录本1 (lncRNA nuclear enriched abundant transcript 1); ATF2: 激活转录因子2 (activating transcription factor 2); CCAAT: 增强子结合蛋白α (CCAAT/enhancer-binding protein alpha); DGAT2: 二酰甘油酰基转移酶2 (diacylglycerol acyltransferase 2); CIDEc: 细胞死亡诱导DFFA45样效应因子 (cell death-inducing DNA fragmentation factor 45-like effector); perilipin: 脂滴包被蛋白; β-catenin: β联蛋白; PPARγ: 过氧化物酶体增殖物激活受体γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma); AP2: 脂肪细胞蛋白2 (adipocyte protein 2); RUNX2: Runt相关基因2 (Runt-related gene 2); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphoinositide 3-kinase); AKT: 蛋白激酶B (protein kinase B); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); NAT10: N-乙酰转移酶10 (N-acetyltransferase 10); MEK6: 丝裂原活化蛋白激酶激酶6 (mitogen-activated protein kinase kinase 6); METTL14: 甲基转移酶样蛋白14 (methyltransferase-like 14); BRG1: Brahma相关基因1 (Brahma-related gene 1); RRAS2: RAS相关蛋白2 (Ras-related protein 2); NLK: Nemo样激酶 (Nemo-like kinase); Dio3os: 长链非编码RNA Dio3反义链 (lncRNA Dio3 opposite strand); Dio3: 碘甲状腺原氨酸脱碘酶3基因 (iodothyronine deiodinase 3); T3: 三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine); FABP4: 脂肪酸结合蛋白4 (fatty acid binding protein 4); AdipoQ: 脂联素 (adiponectin); IGF2BP2: 胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白2 (insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2); KLF5: Krüppel样因子5 (Krüppel-like factor 5); IL-8: 白介素-8 (interleukin-8); RBM14: RNA结合基序蛋白14 (RNA binding motif protein 14); UCP1: 解偶联蛋白1 (uncoupling protein 1); OPA1: 视神经萎缩蛋白1 (optic atrophy 1)。

### 2.1.1 促进肥胖的lncRNAs

lncRNAs在白色脂肪组织中高表达,通过多种分子机制促进脂肪细胞生成和脂质沉积,从而驱动肥胖进程。

多种lncRNAs通过直接或间接调控核心转录因子PPAR $\gamma$ 参与肥胖进展。lncRNA ASMER-1和ASMER-2在肥胖人群及小鼠的白色脂肪组织中特异性高表达,通过调节PPAR $\gamma$ 基因表达,参与脂肪细胞生成、脂质动员和脂联素分泌的调控<sup>[78-79]</sup>。lncRNA ACART在肥胖小鼠多个脂肪库中高表达,并在前脂肪细胞分化过程中迅速上调,通过靶向PPAR $\gamma$ 和C/EBP $\alpha$ 促进前脂肪细胞增殖与分化<sup>[15]</sup>。基因间lncRNA PVT1在肥胖鼠脂肪组织中高表达,与C/EBP $\alpha$ 呈正相关,可通过上调PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\alpha$ 及脂肪细胞蛋白2的表达促进脂质积累,使其成为肥胖治疗的潜在靶点<sup>[76]</sup>。linc ADAL在肥胖患者皮下脂肪中表达上调,通过与IGF2BP2相互作用负向调节PPAR $\alpha$ ,并协同核内hnRNPU与胞质IGF2BP2调控前脂肪细胞分化及脂质合成<sup>[89]</sup>。此外,lncRNA Gm15290在ob/ob小鼠白色脂肪中显著上调,通过ceRNA机制直接吸附miR-27b,解除其对PPAR $\gamma$ 的抑制,从而促进脂肪生成<sup>[80, 90]</sup>。

部分lncRNAs通过调控细胞周期进程参与脂肪细胞分化及肥胖发展。人脂肪细胞特异性表达的linc-GALNTL6-4在肥胖个体中表达升高,减重后恢复正常;其敲除可损害脂肪生成,引起脂质体改变、细胞周期相关基因下调,并促进脂肪细胞炎症与脂肪酸代谢紊乱,改变基因表达模式,包括载脂蛋白C1(APOC1)的表达模式;相反,linc-GALNTL6-4的遗传增益改善了分化和脂肪细胞表型<sup>[81]</sup>。肥胖相关lncRNA(lncORA)在ob/ob小鼠中的表达比WT小鼠高7倍,通过PI3K/AKT/mTOR信号通路在转录及转录后水平调控细胞周期,参与脂肪细胞分化<sup>[71]</sup>。

lncRNAs可通过调节炎症反应来影响肥胖进程。lncRNA Mist是主要定位于细胞核中的lncRNA,其在肥胖和代谢综合征的特征性基础炎症中起作用。lncRNA Mist能抑制巨噬细胞的炎症反应和泡沫细胞的形成,其缺失会增加促炎活性,加剧肥胖个体的代谢功能障碍,导致肥胖相关临床症状恶化<sup>[91]</sup>。一种新发现的人类特异性lncRNA MEK6-AS1在超重/肥胖个体脂肪组织中高表达,与脂肪生成标志物正相关,其通过NAT10稳定MEK6 mRNA,调控脂肪生成与脂肪酸合成,敲除

后可抑制脂肪生成并促进成骨分化<sup>[82]</sup>。研究还发现性别特异性LINC00278仅在男性肥胖者内脏脂肪中高表达,通过METTL14介导的m6A甲基化与Brahma相关基因1(Brahma-related gene 1, BRG1)结合,激活PPAR $\gamma$ 2通路促进脂肪生成。BRG1抑制剂可改善此肥胖表型,这意味着靶向LINC00278-BRG1轴可能是管理男性肥胖和相关代谢紊乱的潜在治疗策略<sup>[83]</sup>。

lncRNAs在儿童肥胖中同样发挥关键作用。lncRNA HCP5通过ceRNA机制分别调节miR-17-5p/RRAS2和miR-27a/B/NLK轴,损害免疫反应,促进肥胖进展<sup>[84]</sup>。lncRNA ZFAS1在儿童肥胖和肥胖型代谢综合征患者中异常表达,对肥胖型代谢综合征具有很高的诊断价值,有可能成为其临床诊断的生物标志物<sup>[92]</sup>。

### 2.1.2 抑制肥胖的lncRNAs

部分lncRNAs在白色脂肪组织中与肥胖参数呈负相关,通过促进产热、抑制炎症等机制发挥抗肥胖作用。在人类中,脂肪lncRNA AATBC表达与体重指数(body mass index, BMI)及瘦素水平负相关,通过靶向UCP1、OPA1增强线粒体功能,促进脂肪细胞产热表型<sup>[88]</sup>。lncRNA Paral 1在脂肪细胞中特异性表达,在人体内随BMI增加而降低,通过与RBM14相互作用共激活PPAR $\gamma$ ,形成正反馈环路调控脂肪生成因子<sup>[87]</sup>。Linc-ADAIN在肥胖白色脂肪中下调,其敲除可通过与IGF2BP2相互作用增强KLF5和IL-8 mRNA的稳定性,加剧脂肪生成与组织炎症,表明linc-ADAIN是一种抗炎lncRNA,可以限制脂肪组织的扩张和脂质储存,上调其表达可能是肥胖治疗的有效策略<sup>[86]</sup>。lncRNA HEM2ATM在脂肪组织M2巨噬细胞中高表达,高脂饮食会降低其表达水平,通过与异质核糖核蛋白U结合,阻碍后者从核到细胞质的易位,抑制TNF- $\alpha$ 和IL-6 mRNA的稳定,并减少TNF- $\alpha$ 和IL-6的分泌,是一种新型肥胖相关炎症和胰岛素抵抗抑制剂<sup>[93]</sup>。此外,lncRNA RP11-34D15.2在肥胖儿童白色脂肪组织中下调,并与血清鸢尾素的表达正相关,可作为ceRNA吸附miR-223发挥作用,激活PGC-1 $\alpha$ /鸢尾素介导的线粒体 $\beta$ 氧化和游离脂肪酸清除,成为儿童肥胖治疗的潜在靶点<sup>[94]</sup>。

部分lncRNAs已被证明在棕色脂肪的生物合成和生热中发挥作用。人体棕色脂肪组织的lncRNA H19水平与BMI负相关,在肥胖个体中表达降低,

冷刺激下增多, 过表达可改善胰岛素敏感性及线粒体生物合成<sup>[95]</sup>。lncRNA Hnscr在饮食诱导的肥胖小鼠脂肪组织中表达降低, 通过cAMP/PKA通路调节脂质代谢, 是治疗肥胖的潜在靶点<sup>[62]</sup>。

诱导白色脂肪棕色化是一种有前景的肥胖治疗策略。冷诱导型lncRNA lnc266通过吸附miR-16-1-3p解除对UCP1的抑制, 促进前脂肪细胞向棕色脂肪细胞分化, 在寒冷环境中增强产热、减轻体重<sup>[37]</sup>。lncRNA Faar随肥胖进展显著降低, 通过与RAB18结合促进干扰素调节因子4核转位抑制脂肪肿胀, 增加UCP1转录, 并通过与核转运蛋白 $\alpha 6$ 结合诱导白色脂肪棕色化, 改善肥胖表型<sup>[96]</sup>。因此, 促白色脂肪棕色化lncRNAs可能是治疗肥胖和相关疾病的潜在靶点。

肥胖受遗传因素影响, 胎儿或幼儿阶段的lncRNAs表达水平可能会影响成人脂质代谢。有研究证实, lncenc1是一种早期胚胎特异性的lncRNA, 其缺乏会导致正常饮食的成年小鼠代谢紊乱, 但其缺陷小鼠在高脂饮食条件下反而变得更健康, 可以抵抗饮食诱导的肥胖和代谢紊乱, 这与AKT/mTOR调节的肝脏脂肪生成减少有关, 支持了代谢疾病的“胎儿起源”假说<sup>[97]</sup>。

尽管还需要进一步的研究, 但很明显, lncRNAs的新世界可以为肥胖症的新治疗策略打开大门。由于上述几种lncRNAs是促脂肪细胞生成和抗脂肪细胞生成因子, 因此需要在人类患者中进行进一步的研究, 以确定它们是否可以成为新的治疗靶点, 尤其需要关注其在儿童肥胖及不同性别群体中的特异性作用, 为肥胖防治开辟新的路径。

## 2.2 肝脏组织中的lncRNAs

肝脏作为机体代谢调控的核心器官, 其lncRNAs的表达谱在肥胖及相关代谢性疾病中会发生显著改变。研究表明, 在饮食诱导的肥胖和再喂养过程中, 小鼠肝脏中大量lncRNAs表达受到抑制, 而营养剥夺则能诱导特定lncRNAs的表达<sup>[98]</sup>, 提示lncRNAs在肝脏代谢适应中扮演重要角色。

多个肝脏特异性lncRNAs被证实参与肥胖相关肝代谢紊乱的病理过程。lncRNA Snhg3在饮食诱导肥胖小鼠肝脏中显著下调, 其在肝细胞特异性敲除可降低肥胖小鼠的体重和肝脏重量, 减轻肝脏脂肪变性并促进脂肪酸代谢<sup>[99]</sup>。lncRNA GAS5在高脂饮食和瘦素缺乏型肥胖小鼠肝脏中表达水平降低, 通过miR-28a-5p/MARCH7/NLRP3轴在非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease,

NAFLD) 的发展中起关键作用<sup>[100]</sup>。临床样本分析证实, 在NAFLD患者、高脂饮食喂养小鼠和瘦素缺乏型肥胖小鼠肝脏中, lncRNA GAS5表达降低而miR-28a-5p表达增加; 功能上, GAS5通过吸附miR-28a-5p发挥保护作用, 而miR-28a-5p通过靶向E3连接酶MARCH7的3'非翻译区增强细胞焦亡, 从而促进NAFLD进展<sup>[100]</sup>。类似地, lncRNA MEG3在高脂饮食喂养小鼠肝脏和经游离脂肪酸处理的肝细胞中表达降低, 且降低程度与NAFLD临床严重程度平行。机制上, lncRNA MEG3通过泛素化EZH2上调SIRT6, 进而抑制脂肪酸诱导的肝细胞脂质积聚和炎症反应, 提示提高lncRNA MEG3水平可能成为NAFLD的治疗策略<sup>[101]</sup>。Manríquez等<sup>[102]</sup>的研究进一步支持这一观点, 他们发现既往感染人腺病毒D-36 (促进脂肪生成并可能导致人类肥胖) 的肥胖受试者内脏脂肪组织中, 抗脂肪生成lncRNA GAS5和MEG3的表达显著降低。

部分肝脏lncRNAs表现出复杂的双重调控特性, 且具有时间依赖性和代谢状态关联性。在肥胖小鼠和NAFLD患者肝脏中, 小鼠lncSHGL及其人类同源物B4GALT1-AS1表达水平降低。lnc-SHGL通过与核不均一核糖核蛋白A1相互作用, 增加钙调蛋白翻译, 激活PI3K/Akt通路并抑制mTOR/SREBP1C通路, 从而在胰岛素/钙非依赖性模式下双重抑制肝糖生成和脂肪生成<sup>[103]</sup>。值得注意的是, lnc-SHGL的短期抑制有利于空腹状态下肝脏再生, 而长期抑制则会引发肥胖状态下的空腹高血糖和脂肪变性<sup>[103]</sup>。最新研究还发现, lncSHGL甲基化修饰可通过调节miR-149/Mospd3轴促进脂肪细胞分化<sup>[104]</sup>, 提示靶向lncSHGL表达可能成为肥胖相关脂肪肝疾病的潜在治疗策略。

肥胖的遗传影响在肝脏lncRNAs表达中亦有体现。研究表明: 高脂饮食肥胖父亲的后代表现出肝脏糖异生异常<sup>[105]</sup>; 怀孕期间高脂肪高果糖饮食会通过肝lncRNA DLEU2-Sirtuin途径增加后代的肥胖风险<sup>[106]</sup>; 母体肥胖导致子代肝脏中lncRNA-Lockd低表达, 通过mTOR自噬途径诱导肝脏脂质积累<sup>[107]</sup>。这些发现揭示了lncRNAs在代谢性疾病跨代传递中的重要作用。

在代谢干预方面, 垂直袖状胃切除术作为可持续减肥和代谢改善的有效方法, 可显著影响肝脏lncRNAs表达模式。肝脏lncRNA Gm19619在饮食诱导肥胖小鼠和过夜禁食后显著上调, 而在垂直袖

状胃切除术后则显著下调,伴随肝糖异生和脂肪生成的改善<sup>[108]</sup>,提示该 lncRNA 可能参与手术介导的代谢改善过程。

综上,肝脏 lncRNAs 通过多种分子通路参与代谢调控。这些 lncRNAs 不仅响应营养状态变化,更在 NAFLD 等肥胖相关并发症的发生发展中发挥关键作用。特别值得注意的是,肝脏 lncRNAs 参与代谢性疾病的跨代遗传过程,且其表达受代谢手术的显著调节。这些发现为理解肥胖相关肝代谢疾病的分子机制提供了新视角,也为开发基于 lncRNAs 的代谢性疾病诊断标志物和治疗靶点奠定了理论基础。

### 2.3 循环中的 lncRNAs

循环系统中的 lncRNAs 因其在血液、血清、血浆及外泌体等多种体液中的稳定性与可检测性,正逐渐成为肥胖及相关代谢性疾病无创诊断研究的重要切入点。现有证据表明,肥胖状态下循环 lncRNAs 表达谱发生显著改变,其动态变化不仅反映机体代谢状态,也可能参与肥胖及其并发症的病理生理调控过程。

在肥胖状态下,由于脂肪组织的代谢活性普遍降低,绝大多数循环 lncRNAs 都呈现下调趋势。对肥胖与非肥胖的 2 型糖尿病患者进行全血 RNA 测序分析,发现有 11 个 lncRNAs 差异表达,进一步通过孟德尔随机分析提示其表达改变可能与脂质代谢有关<sup>[109]</sup>。Sun 等<sup>[110]</sup>通过高通量测序在肥胖个体中鉴定出 40 914 个循环 lncRNAs,其中 lncRNA-p5549、lncRNA-p21015 和 lncRNA-p19461 显著下调。值得注意的是,经过 12 周极低热量饮食干预后, lncRNA-p19461 水平显著回升;而在接受腹腔镜袖状胃切除术或 Roux-en-Y 胃旁路术的患者中,体重减轻后血清 lncRNA-p5549 表达出现逆转,但 lncRNA-p19461 变化不显著<sup>[111]</sup>。这一差异提示,不同减重方式可能通过不同的表观遗传调控机制影响循环 lncRNAs 表达模式。在肥胖相关并发症的研究中,循环 lncRNAs 同样展现出诊断潜力。研究发现, lncRNA AP001429.1 在肥胖合并乳腺癌患者循环中特异性下调,提示其可作为肥胖相关乳腺癌的潜在无创标志物和治疗靶点<sup>[112]</sup>。糖代谢异常合并高甘油三酯血症患者血液样本中 LINC317.5 水平显著降低,该分子通过调控 PPAR $\alpha$ 、SREBP-1c 等脂代谢相关转录因子影响肝细胞脂质堆积,在疾病诊断中具备较高的灵敏性与特异性,展现出作为非侵入性生物标志物潜力<sup>[113]</sup>。

外泌体来源的 lncRNAs 在代谢调控中也扮演重要角色。lncRNA-SHNG9 作为脂肪细胞源性外泌体的重要组分,在肥胖人群尤其是合并内皮功能障碍的个体中显著下调<sup>[114]</sup>。机制研究还表明,肠道微生物群可通过调控 lncRNA-SHNG9 重编程肠道脂质代谢,其在小鼠肠上皮中的过表达能有效抑制脂质吸收、减少体脂积累,从而抵抗饮食诱导的肥胖<sup>[115]</sup>。针对多囊卵巢综合征患者的研究亦发现,血浆外泌体中的 lncRNA MALAT1、NEAT1 和 Xist 的低表达与合并代谢综合征的高风险相关,其中 lncRNAMALAT1 在识别合并代谢综合征方面诊断性能最佳<sup>[116]</sup>。

在儿童肥胖领域,多项 lncRNAs 已被发现与肥胖发生发展密切相关,其表达变化、功能机制及临床意义逐步得到揭示。lncRNA-SNHG12 从青少年血浆样本中分离得到,在肥胖个体中的表达显著低于健康对照组<sup>[117]</sup>。功能实验证实,它可通过调控 HDAC9/Nrf2 信号轴,抑制脂肪组织炎症和胰岛素抵抗,提示其作为肥胖早期干预靶点的潜力<sup>[118]</sup>。lncRNA MEG3 在肥胖儿童外周血单个核细胞中呈性别依赖性下调,可能通过调节 ATF4、FTO、SREBP1、FASN 和 ACACA 等脂肪生成基因参与肥胖形成<sup>[119]</sup>。相比之下, lncRNA SNHG16 肥胖儿童血清中显著上调,尤其在合并多发性硬化症的患儿中表达更高,其水平与 BMI 呈正相关,其诊断肥胖儿童的敏感性与特异性分别为 81.18% 与 76.47%,可作为潜在的无创诊断指标<sup>[120]</sup>。除表达变化外, lncRNAs 的遗传变异也与肥胖风险相关。例如, lnc Ob rs10487505 的多态性会影响循环瘦素水平,加重胰岛素抵抗,并增加肥胖儿童和青少年患糖尿病前期的风险<sup>[121]</sup>。

综上,伴随着精准医学与液体活检技术的发展,循环 lncRNAs 凭借其组织特异性、在血液和外泌体中的高稳定性,已成为无创诊断的重要分子标志物。它不仅能够更早地反映组织水平的代谢紊乱,还与肥胖程度、胰岛素抵抗及减重干预效果密切相关,具备早期预警与疗效评估的临床潜力。例如, lncRNA-p19461、SNHG12 和 MALAT1 等分子已在多项研究中被验证与肥胖及其代谢并发症高度关联,展现出良好的诊断效能。此外, lncRNAs 在外泌体中的包裹性运输赋予其明确的组织来源特异性,为理解代谢调控机制提供了新视角。未来,随着技术进步与临床验证的深入, lncRNAs 有望联合传统指标构建多维度诊断模型,助力肥胖及相关代

谢疾病的早期识别与个体化干预。

## 2.4 其他组织中的lncRNAs

除了脂肪、肝脏和循环系统中的lncRNAs发生变化外, 肥胖还会通过其他组织中的lncRNAs调节脂肪细胞生成和脂肪生成, 实现多组织调控。研究发现, 高脂饮食诱导乳腺上皮细胞中lncRNALINK-A表达上调, 其通过与肝素结合表皮生长因子样生长因子 (heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor, HB-EGF) 协同稳定低氧诱导因子1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF1 $\alpha$ ), 驱动下游炎症因子表达, 重塑局部炎症微环境, 导致脂肪细胞产热功能障碍, 促进肥胖<sup>[11]</sup>。在人间充质干细胞中, lncRNA ADINR在脂肪生成中上调, 通过招募MLL3/4复合体至C/EBP $\alpha$ 启动子区, 增加H3K4me3修饰, 转录激活C/EBP $\alpha$ , 从而正向调控脂肪生成<sup>[13]</sup>。母体肥胖通过诱导lncRNA H19上调, 干扰IGF2信号转导, 进而导致后代肌肉功能发育受损<sup>[122-123]</sup>。肠道菌群也可通过调控特定lncRNAs表达, 进而影响下游脂质代谢相关基因, 参与肥胖表型的形成<sup>[124]</sup>, 如肠道菌群能够抑制小肠上皮细胞中的lncRNA Snhg9的表达, 从而调节PPAR $\gamma$ 的活性, 影响脂质代谢过程<sup>[115]</sup>。

## 3 基于lncRNAs的肥胖治疗策略

### 3.1 基因编辑与RNA靶向技术

随着越来越多功能性的lncRNAs被证实深度参与肥胖的发生发展, 靶向这些关键分子已成为极具吸引力的新型治疗方向。与传统的小分子药物或蛋白质药物不同, 针对lncRNAs的疗法主要基于核酸技术, 旨在精确调控其表达水平和功能, 从而干预下游信号通路。

#### 3.1.1 靶向致病性lncRNAs

对于在肥胖中异常高表达并促进脂肪生成、炎症或胰岛素抵抗的lncRNAs, 降低其表达或阻断其功能是首要策略。

反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotides, ASOs) 是经过化学修饰的短链核酸序列, 能通过碱基互补配对特异性结合并降解靶lncRNAs。lncRNA LINK-A是这一策略的典型靶点。研究表明, 在超重的个体中, LINK-A的表达与炎症因子的表达呈正相关, 可通过LINK-A/HB-EGF/HIF1 $\alpha$ 信号轴重塑组织炎症微环境, 抑制脂肪产热, 从而促进肥胖<sup>[11]</sup>。更重要的是, 研究人员利用ASO药

物在动物模型中靶向抑制LINK-A后, 成功逆转了肥胖小鼠的代谢紊乱和体重增加, 这为开发基于ASO的核酸减肥药物提供了强有力的概念验证<sup>[11]</sup>。在饮食诱导的肥胖模型中, 骨骼肌、肝脏和胰腺等代谢相关组织中的lncRNAObr表达发生改变, ASO介导的lncRNAObr下调通过Creb抑制PPAR $\gamma$ 、C/EBP $\beta$ 和C/EBP $\alpha$ 等关键脂肪生成基因的表达, 减少脂质积累, 逆转了肥胖相关分子变化<sup>[125]</sup>。肥胖相关的lncRNAs临床前成功的一个突出例子是使用lncRNA WISPER减少心脏纤维化, 这是一种通常被视为肥胖下游效应的病症<sup>[126]</sup>。目前, 多项ASO药物已获批用于治疗神经系统疾病和遗传病, 为其在代谢性疾病中的应用提供了技术验证<sup>[127]</sup>。

CRISPR/Cas系统由于其高度的特异性和有效性, 作为靶基因精确改变DNA的工具, 在肥胖治疗中引起了广泛的兴趣。最知名和广泛使用的系统是CRISPR/Cas9, 其最初在原核生物中被发现作为针对入侵病毒的天然防御机制。在该系统中, Cas9和crRNA分别充当RNA引导核酸内切酶和引导RNA。近年来, lncRNAs的CRISPR-Cas9编辑已经取得了临床前成功。CRISPR/Cas基因编辑系统 (尤其是CRISPRi技术) 能实现对lncRNAs转录启动子区域的表现遗传沉默, 产生更长效的抑制效果。通过设计特定的向导RNA, 将失活的Cas9蛋白靶向致病性lncRNAs的基因位点, 可阻遏其转录而不改变DNA序列, 为肥胖的长期管理提供了革命性的工具。Zhao等<sup>[128]</sup>使用CRISPR/Cas9产生lncRNA Blnc 1的肝脏特异性缺失小鼠, 其对高脂饮食诱导的肥胖具有抵抗作用。使用CRISPR/Cas9基因编辑系统生成的lncRNA Nron缺乏小鼠可以保护小鼠免受饮食诱导的肥胖和肝脂肪变性<sup>[10]</sup>。此外, CRISPR/Cas9系统介导的小鼠脂肪特异性LINC 00278敲入导致脂肪细胞增大、体重增加、体脂百分比升高和葡萄糖代谢受损, 表明靶向LINC 00278可能是管理雄性肥胖和相关代谢紊乱的潜在治疗策略<sup>[83]</sup>。

尽管其递送效率和体内安全性仍是临床转化的主要挑战, 但这项技术代表了未来肥胖治疗的一个极具前景的方向。

#### 3.1.2 补充或模拟有益lncRNAs

对于在肥胖个体中表达下调、具有促进产热、改善胰岛素敏感性等保护作用的lncRNAs, 恢复或增强其功能是另一重要途径。

lncRNA mimics是化学合成的短链RNA分子,

旨在模拟内源性有益 lncRNAs 的功能结构域。例如,棕色脂肪组织中高表达的 lncRNA BATE1 被证明能正向调控产热基因程序。通过递送外源性 lncRNA BATE1 mimics,可能“欺骗”细胞,激活类似于寒冷刺激或运动后的产热通路,增加能量消耗,从而对抗肥胖<sup>[129]</sup>。将 lncRNA H19 的突变体(Rgof)与骨骼肌富集肽聚集蛋白(agrln)缀合(称为 AGR-H19-Rgof),注射到小鼠体内,表现出对高脂饮食或瘦素缺乏诱导的肥胖的抗性<sup>[130]</sup>。

对于结构复杂或需要全长序列才能发挥功能的 lncRNAs,可以利用病毒载体(如腺相关病毒 AAV)将其编码的 DNA 序列递送至目标组织(如脂肪组织、肝脏或肌肉),实现其长期、稳定的表达。Tang 等<sup>[131]</sup>将携带 Blnc 1 的腺病毒多点注射入小鼠附睾白色脂肪,造成附睾白色脂肪特异性过表达 Blnc 1,通过增强线粒体生物发生和功能,改善肝脏脂肪变性和全身胰岛素敏感性,从而降低高脂饮食诱导的体重增加。这种策略类似于基因替代疗法,为因遗传或环境因素导致特定保护性 lncRNAs 表达缺失的个体提供了一种根本性的治疗选择。

未来的策略可能包括新的方法,例如开发小分子来破坏 lncRNA-蛋白质相互作用,使用小分子稳定或锁定 lncRNA 二级结构,使用工程化的小细胞外囊泡或组织靶向脂质纳米颗粒来递送 lncRNA 或抑制剂,通过将 lncRNA 靶向与现有药物配对的联合疗法等,其有效性和安全性需要更多的临床前和临床验证。

### 3.2 运动作为非药物干预手段

近年的研究表明,运动作为一种有效的非药物干预,其益处部分源于对 lncRNAs 表达的精细调控,从而在多个层面改善肥胖及其相关并发症。

在抑制脂肪生成方面,lncRNA SRA 被证实是关键介质。Wu 等<sup>[132]</sup>发现,在病毒介导过表达 lncRNA-SRA 的肥胖小鼠模型中,为期 8 周的有氧训练干预能显著降低其体重、白色脂肪重量、血脂水平及 Lee 指数。其深层机制在于,有氧训练有效抑制了 lncRNA SRA 的表达,进而激活了 p38/JNK 信号通路,并抑制了脂肪生成的核心调控因子 PPAR $\gamma$  及其下游靶基因,最终缓解肥胖。运动还可以通过复杂的 ceRNA 网络调节全身能量代谢。研究发现,有氧运动能上调腓肠肌中 lncRNAs(如 Meg3、Malat1、Neat1 和 Kcnq1ot1)的表达。这些 lncRNAs 作为“分子海绵”,通过竞争性结合 miR-129-5p 和 miR-140-5p,解除其对 *FNDC5* 基因的抑

制作用,进而参与改善胰岛素抵抗和维持葡萄糖稳态<sup>[133]</sup>。

值得关注的是,运动的益处还能延伸至肥胖相关的并发症。研究表明,有氧运动可以逆转肥胖引起的血清外泌体中 lncRNA MALAT1 的下调。恢复表达的 MALAT1 通过竞争性抑制 miR-382-3p,从而上调其靶基因脑源性神经营养因子的表达,最终改善了 2 型糖尿病肥胖模型小鼠的认知功能障碍<sup>[134]</sup>。在改善血管功能方面,有氧训练展现出显著效果。Zhao 等<sup>[135]</sup>的研究通过对 60 名肥胖儿童和青少年进行 12 周运动干预,发现运动可能通过调节 lncRNA MALAT1/miR-320a 轴来改善其内皮功能,该轴中的分子与内皮功能障碍的标志物密切相关。

可见,运动会通过一个复杂的 lncRNAs 网络发挥其抗肥胖作用。一方面,这些运动响应性的 lncRNAs 可能成为新的生物标志物,用于评估运动干预效果。另一方面,这些关键 lncRNAs 有望被开发成模拟运动益处的“运动模拟剂”,为无法进行充分运动的肥胖患者带来新的希望。

### 3.3 临床转化挑战

近年来,核酸药物在代谢性疾病治疗领域进展显著。美国食品药品监督管理局已批准多款 siRNA 药物用于临床,基于 mRNA 的候选药物也陆续进入临床试验阶段<sup>[136]</sup>。尽管基于 lncRNAs 的治疗策略展现出广阔前景,但目前尚无靶向 lncRNAs 的药物成功获批上市,其临床转化仍面临多重挑战。这些挑战主要包括 lncRNAs 的进化保守性较低、功能机制复杂多样、体内递送效率不足以及潜在的安全性风险等。

在进化上,lncRNAs 的功能通常较为保守,但其序列在物种间保守性较低。例如,人类特异性表达的 LINK-A 在小鼠基因组中的序列相似性不足 4%<sup>[11]</sup>。多数 lncRNAs 具有高度物种特异性,人与小鼠之间的序列同源性普遍低于 20%。针对这一特点,Li 等基于“功能保守的 lncRNA”这一概念——即尽管缺乏序列相似性,但在功能上具有共通性的 lncRNA——构建了一个框架,用于将人类 lncRNAs 识别为代谢性疾病的潜在治疗靶点<sup>[137-139]</sup>。该框架采用两步筛选流程:首先,基于全基因组关联研究目录数据库中的疾病相关单核苷酸多态性,结合基因型-组织表达项目中的肝脏表达数据进行表达数量性状位点分析;再进行跨物种功能同源物匹配,从而在动物模型中定位可替代研究的对应分

子。这一策略极大地提高了将 lncRNAs 转化为可验证、可成药靶标的成功率和效率。尽管某些 lncRNAs 在物种间功能保守, 但其相互作用的分子伴侣可能存在差异, 如 HOX 转录本反义 RNA (HOX transcript antisense RNA, HOTAIR) 在小鼠和人类中结合不同的蛋白质复合物<sup>[140]</sup>。此外, lncRNAs 的表达呈现显著的时空特异性, 并可能受到年龄、性别、合并症及遗传背景等因素的调控<sup>[141]</sup>。因此, 在研究与肥胖相关的 lncRNAs 并评估其治疗潜力时, 必须充分考虑这些复杂因素。

在肥胖及相关代谢疾病的研究中, lncRNAs 的功能常呈现出高度的组织特异性和细胞类型特异性, 并且通过复杂的网络调控基因表达, 这种复杂性也显著增加了精准干预的难度。例如: lncRNA MSTRG.12661 在米色脂肪中高度表达, 而在白色脂肪中表达水平显著较低; lncRNA MSTRG.17758 同样在米色脂肪中富集, 但在棕色脂肪中几乎检测不到, 在白色脂肪中的表达也维持在较低水平<sup>[142]</sup>。进一步通过分离脂肪组织中不同细胞成分进行分析发现, linc-GALNTL6-4 具有明确的细胞类型特异性——其表达仅局限于成熟脂肪细胞, 而在间质血管组分细胞中几乎无法检测<sup>[81]</sup>。此外, 同一 lncRNA 在不同细胞类型或生理背景下可能发挥迥异的功能, 例如 lncRNA NEAT1 的不同异构体所表现出的功能多样性<sup>[143]</sup>。从机制上看, lncRNAs 常作为 ceRNA 发挥作用, 即通过“海绵吸附”miRNA 来解除其对靶 mRNA 的抑制。这个过程本身就很强的上下文依赖性。lncRNAs 还经历多种转录后修饰, 包括 m<sup>6</sup>A、m<sup>1</sup>A、m<sup>5</sup>C 修饰, 以及 A-to-I 编辑和假尿苷化等, 这些修饰酶本身的表达与活性也受到疾病相关信号通路的调控<sup>[144]</sup>。因此, 深入开展 lncRNAs 的表观转录组学研究, 对于系统揭示其在脂肪功能调控与肥胖发生中的作用机制, 以及推动相关基础研究向临床转化, 具有重要的科学意义。

在递送方面, 如何实现对脂肪组织和肝脏等代谢关键器官的高效、特异性靶向, 同时确保核酸药物的体内稳定性和低免疫原性, 是当前亟须解决的关键问题。lncRNAs 分子质量大、结构复杂、在体内易被核酸酶降解, 且难以有效递送到特定的靶细胞和组织, 导致生物利用度低<sup>[145-146]</sup>。未来发展的重点方向包括开发工程化外泌体、靶向性脂质纳米颗粒等新型载体, 结合人工智能辅助解析 lncRNAs 结构与功能以优化药物设计, 并探索 lncRNAs 疗法

与现有代谢药物的联合应用策略。近年来的研究为核酸药物的精准递送提供了有力证据。Do 等<sup>[147]</sup>利用靶向肽 E1-3 修饰的工程化外泌体 (MB-tEVs) 递送 lncRNA LOXL1-AS1 siRNA, 成功抑制脑肿瘤迁移并延长小鼠生存期。另有研究构建了软骨靶向外泌体 (CT-Exo-siISSRL-oeGH), 将 siRNA 与生长激素递送至生长板, 逆转了特发性身材矮小<sup>[148]</sup>。Sarkar 等<sup>[149]</sup>研发的新型可电离脂质纳米颗粒可在保持 ASO 功能的前提下实现高效递送, 在癌细胞系和小鼠模型中抑制了目标 lncRNA 并显著减缓肿瘤生长。Li 等<sup>[150]</sup>则通过关节内注射脂质纳米颗粒递送 lncRNA GAS5, 分别改善了骨质疏松和肩袖损伤模型的骨质量与肌腱功能。尽管如此, 核酸疗法的脱靶效应、长期表达稳定性和可控性及潜在的免疫激活风险, 也需在临床前模型中进行系统评估。

## 4 总结与展望

本文系统梳理了 lncRNAs 在肥胖发生与发展中的多层次调控网络及治疗潜力, 重点突出了以下几个创新视角: 首先, 超越传统认知, 将 lncRNAs 定位为能量代谢稳态的“分子开关”——它们不仅通过调控脂肪细胞生成与脂肪酸代谢的关键信号通路参与代谢调控, 更在脂肪、肝脏等多组织间通过 ceRNA 机制或染色质修饰复合物的招募, 实现对肥胖促进或抑制的双向调控; 其次, 循环 lncRNAs 因其组织特异性与稳定性, 展现出作为肥胖及相关代谢性疾病无创液体活检标志物的临床应用前景; 此外, 本文亦系统总结了基于 lncRNAs 的干预策略, 包括以 CRISPR 为代表的基因编辑技术靶向致病 lncRNAs、模拟有益 lncRNAs 的功能重建, 以及运动等非药物手段通过调控 lncRNAs 发挥抗肥胖效应的新证据, 为个体化治疗策略的制定提供了全新思路。

lncRNAs 为理解肥胖的分子机制和开发创新疗法打开了一扇新的大门。与传统药物靶点相比, 靶向 lncRNAs 的策略具备更高的组织特异性和调控精确性, 有望实现从“症状管理”向“机制干预”的转变。然而, 该领域的研究仍面临诸多关键挑战: lncRNAs 作用机制的解析仍存在盲区, 物种间保守性差限制了动物模型的转化价值, 体内靶向递送系统的效率与安全性亦有待突破。为加速该领域从基础研究向临床应用的跨越, 未来研究应聚焦于以下 4 个核心方向: a. 结合多组学与高通量功能筛选,

挖掘除已知靶点之外的关键 lncRNAs, 深入解析其在肥胖及其并发症中的精细调控网络, 为精准干预提供理论依据; b. 利用人工智能和机器学习技术构建 lncRNAs 与其靶基因之间相互作用的预测模型, 加速功能机制解析, 同时开发高效、低毒的体内靶向递送系统, 系统评估其潜在的脱靶效应, 优化 lncRNAs 药物的分子设计, 以提升其特异性和安全性, 推动干预策略从概念验证走向临床前研究; c. 开发高灵敏度的检测手段和稳定的循环 lncRNAs 生物标志物, 实现对患者体内 lncRNAs 表达水平的定量监测, 为治疗反应评估、疗效动态跟踪以及患者精准分层提供关键工具, 实现个性化治疗; d. 探索 lncRNAs 与现有治疗手段 (如 GLP-1 受体激动剂、生活方式干预) 之间的协同效应, 探索基于 lncRNAs 的联合治疗新方案, 构建多维度、个体化的肥胖精准治疗体系。虽然前路依然漫长, 但随着核酸技术、基因编辑工具及生物医学工程的不断突破, 以 lncRNAs 为靶点的肥胖治疗有望在未来取得重大进展, 实现从“基础突破”向“临床转化”的跨越, 为全球肥胖患者带来新的希望。

### 参 考 文 献

- [1] World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2024. London: World Obesity Federation, 2024
- [2] Ma G, Meyer C L, Jackson-Morris A, *et al.* The return on investment for the prevention and treatment of childhood and adolescent overweight and obesity in China: a modelling study. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, **43**: 100977
- [3] Rubino F, Cummings D E, Eckel R H, *et al.* Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2025, **13**(3): 221-262
- [4] Careau V, Halsey L G, Pontzer H, *et al.* Energy compensation and adiposity in humans. *Curr Biol*, 2021, **31**(20): 4659-4666.e2
- [5] Jackson V M, Breen D M, Fortin J P, *et al.* Latest approaches for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Discov*, 2015, **10**(8): 825-839
- [6] Aronne L J, Sattar N, Horn D B, *et al.* Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity: the SURMOUNT-4 randomized clinical trial. *JAMA*, 2024, **331**(1): 38-48
- [7] Ma C, Gu Z, Yang Y. Development of m6A/m5C/m1A regulated lncRNA signature for prognostic prediction, personalized immune intervention and drug selection in LUAD. *J Cell Mol Med*, 2024, **28**(8): e18282
- [8] Ferrer J, Dimitrova N. Transcription regulation by long non-coding RNAs: mechanisms and disease relevance. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, **25**(5): 396-415
- [9] Han L, Huang D, Wu S, *et al.* Lipid droplet-associated lncRNA LIPTER preserves cardiac lipid metabolism. *Nat Cell Biol*, 2023, **25**(7): 1033-1046
- [10] Liu B, Zhong Y, Huang D, *et al.* lncRNA Nron deficiency protects mice from diet-induced adiposity and hepatic steatosis. *Metabolism*, 2023, **148**: 155609
- [11] Chen Y, Chen H, Wang Y, *et al.* lncRNA LINK-a remodels tissue inflammatory microenvironments to promote obesity. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(10): e2303341
- [12] Sun L, Goff L A, Trapnell C, *et al.* Long noncoding RNAs regulate adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, **110**(9): 3387-3392
- [13] Xiao T, Liu L, Li H, *et al.* Long noncoding RNA ADINR regulates adipogenesis by transcriptionally activating C/EBP $\alpha$ . *Stem Cell Reports*, 2015, **5**(5): 856-865
- [14] Zhu X X, Yan Y W, Chen D, *et al.* Long non-coding RNA Ho $_x$ -AS3 interacts with EZH2 to regulate lineage commitment of mesenchymal stem cells. *Oncotarget*, 2016, **7**(39): 63561-63570
- [15] Huang R, Shi C, Liu G. Long noncoding RNA ACART knockdown decreases 3T3-L1 preadipocyte proliferation and differentiation. *Open Life Sci*, 2023, **18**(1): 20220552
- [16] Chen Y, Li K, Zhang X, *et al.* The novel long noncoding RNA lncRNA-Adi regulates adipogenesis. *Stem Cells Transl Med*, 2020, **9**(9): 1053-1067
- [17] Tang T, Jiang G, Shao J, *et al.* lncRNA MSTRG4710 promotes the proliferation and differentiation of preadipocytes through miR-29b-3p/IGF1 axis. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(21): 15715
- [18] Xu B, Gerin I, Miao H, *et al.* Multiple roles for the non-coding RNA SRA in regulation of adipogenesis and insulin sensitivity. *PLoS One*, 2010, **5**(12): e14199
- [19] Chen Y, Zhao S, Ding R, *et al.* Identification of a long noncoding RNA (lncPRDM16) inhibiting preadipocyte proliferation in the chicken. *J Agric Food Chem*, 2022, **70**(4): 1335-1345
- [20] Zhang S, Kang Z, Cai H, *et al.* Identification of novel alternative splicing of bovine lncRNA lncFAM200B and its effects on preadipocyte proliferation. *J Cell Physiol*, 2021, **236**(1): 601-611
- [21] Shang G, Wang Y, Xu Y, *et al.* Long non-coding RNA TCONS<sub>00041960</sub> enhances osteogenesis and inhibits adipogenesis of rat bone marrow mesenchymal stem cell by targeting miR-204-5p and miR-125a-3p. *J Cell Physiol*, 2018, **233**(8): 6041-6051
- [22] Zhu G, Zeng C, Qian Y, *et al.* Tensile strain promotes osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells through upregulating lncRNA-MEG3. *Histol Histopathol*, 2021, **36**(9): 939-946
- [23] Shen L, Han J, Wang H, *et al.* Cachexia-related long noncoding RNA, CAALnc1, suppresses adipogenesis by blocking the binding of HuR to adipogenic transcription factor mRNAs. *Int J Cancer*, 2019, **145**(7): 1809-1821
- [24] Chen J, Liu Y, Lu S, *et al.* The role and possible mechanism of lncRNA U90926 in modulating 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *Int J Obes (Lond)*, 2017, **41**(2): 299-308
- [25] Sabikunnahar B, Caldwell S, Varnum S, *et al.* lncRNA U90926 is dispensable for the development of obesity-associated phenotypes *in vivo*. *Physiol Rep*, 2024, **12**(1): e15901
- [26] Mi L, Zhao X Y, Li S, *et al.* Conserved function of the long noncoding RNA Blnc1 in brown adipocyte differentiation. *Mol*

- Metab, 2017, **6**(1): 101-110
- [27] Zhao X Y, Li S, Wang G X, *et al.* A long noncoding RNA transcriptional regulatory circuit drives thermogenic adipocyte differentiation. *Mol Cell*, 2014, **55**(3): 372-382
- [28] Rajakumari S, Wu J, Ishibashi J, *et al.* EBF2 determines and maintains brown adipocyte identity. *Cell Metab*, 2013, **17**(4): 562-574
- [29] Shapira S N, Lim H W, Rajakumari S, *et al.* EBF2 transcriptionally regulates brown adipogenesis *via* the histone reader DPF<sub>3</sub> and the BAF chromatin remodeling complex. *Genes Dev*, 2017, **31**(7): 660-673
- [30] Liu X, Huang C, Jiang T, *et al.* LncDGAT2 is a novel positive regulator of the goat adipocyte thermogenic gene program. *Int J Biol Macromol*, 2023, **245**: 125465
- [31] Hong P, Wang D, Wu Y, *et al.* A novel long noncoding RNA AK029592 contributes to thermogenic adipocyte differentiation. *Stem Cells Transl Med*, 2024, **13**(10): 985-1000
- [32] Tang J, Liu X, Su D, *et al.* A novel LncRNA MSTRG.310246.1 promotes differentiation and thermogenesis in goat brown adipocytes. *Genes*, 2023, **14**(4): 833
- [33] Zhang Z, Cui Y, Su V, *et al.* A PPAR $\gamma$ /long noncoding RNA axis regulates adipose thermoneutral remodeling in mice. *J Clin Invest*, 2023, **133**(21): e170072
- [34] Wu C, Fang S, Zhang H, *et al.* Long noncoding RNA XIST regulates brown preadipocytes differentiation and combats high-fat diet induced obesity by targeting C/EBP $\alpha$ . *Mol Med*, 2022, **28**(1): 6
- [35] Huang J, Jia R, Wei X, *et al.* Time-sequential expression of lnc AK079912 during adipose tissue development and browning in mice. *J South Med Univ*, 2019, **39**(12): 1494-1499
- [36] Zhang Y, Ma Y, Gu M, *et al.* LncRNA TUG1 promotes the brown remodeling of white adipose tissue by regulating miR-204-targeted SIRT1 in diabetic mice. *Int J Mol Med*, 2020, **46**(6): 2225-2234
- [37] Ma J, Wu Y, Cen L, *et al.* Cold-inducible lncRNA266 promotes browning and the thermogenic program in white adipose tissue. *EMBO Rep*, 2023, **24**(12): e55467
- [38] Du K, Bai X, Yang L, *et al.* *De novo* reconstruction of transcriptome identified long non-coding RNA regulator of aging-related brown adipose tissue whitening in rabbits. *Biology*, 2021, **10**(11): 1176
- [39] Du K, Bai X, Chen L, *et al.* Integrated analysis of microRNAs, circular RNAs, long non-coding RNAs, and mRNAs revealed competing endogenous RNA networks involved in brown adipose tissue whitening in rabbits. *BMC Genomics*, 2022, **23**(1): 779
- [40] Wang Z, Chai J, Wang Y, *et al.* LncPLAAT3-AS regulates PLAAT3-mediated adipocyte differentiation and lipogenesis in pigs through miR-503-5p. *Genes*, 2023, **14**(1): 161
- [41] Wang S, Wang R, Hu Y, *et al.* Long noncoding RNA AI504432 upregulates FASN expression by sponging miR-1a-3p to promote lipogenesis in senescent adipocytes. *Cell Signal*, 2024, **120**: 111232
- [42] Hu Y, Zhang Y, Wang S, *et al.* LncRNA Gm15232 promotes lipogenesis in aging mice through the miR-192-3p/GCR pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2024, **79**(4): glae066
- [43] Shi M, Yang S, Zhao X, *et al.* Effect of lncRNA LOC106505926 on myogenesis and lipogenesis of porcine primary cells. *BMC Genomics*, 2024, **25**(1): 530
- [44] Zhang M, Chi X, Qu N, *et al.* Long noncoding RNA lncARSR promotes hepatic lipogenesis *via* Akt/SREBP-1c pathway and contributes to the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **499**(1): 66-70
- [45] Yan C, Chen J, Chen N. Long noncoding RNA MALAT1 promotes hepatic steatosis and insulin resistance by increasing nuclear SREBP-1c protein stability. *Sci Rep*, 2016, **6**: 22640
- [46] Wang H, Zhang Y, Guan X, *et al.* An integrated transcriptomics and proteomics analysis implicates lncRNA MALAT1 in the regulation of lipid metabolism. *Mol Cell Proteomics*, 2021, **20**: 100141
- [47] Xiang J, Deng Y Y, Liu H X, *et al.* LncRNA MALAT1 promotes PPAR $\alpha$ /CD36-mediated hepatic lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease by modulating miR-206/ARNT axis. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, **10**: 858558
- [48] Yang S, Zhang Y, Zhang Y, *et al.* LncRNA Gm28382 promotes lipogenesis by interacting with miR-326-3p to regulate ChREBP signaling pathway in NAFLD. *Int Immunopharmacol*, 2024, **127**: 111444
- [49] Li D, Guo L, Deng B, *et al.* Long non-coding RNA HR1 participates in the expression of SREBP-1c through phosphorylation of the PDK1/AKT/FoxO1 pathway. *Mol Med Rep*, 2018, **18**(3): 2850-2856
- [50] Meng X, Long M, Yue N, *et al.* LncRNA MEG3 restrains hepatic lipogenesis *via* the FOXO1 signaling pathway in HepG2 cells. *Cell Biochem Biophys*, 2024, **82**(2): 1253-1259
- [51] Xu S, Wang Y, Li Z, *et al.* LncRNA GAS5 knockdown mitigates hepatic lipid accumulation *via* regulating miR-26a-5p/PDE4B to activate cAMP/CREB pathway. *Front Endocrinol*, 2022, **13**: 889858
- [52] El Sobky S A, Aboud N K, El Assaly N M, *et al.* Regulation of lipid droplet (LD) formation in hepatocytes *via* regulation of SREBP1c by non-coding RNAs. *Front Med*, 2022, **9**: 903856
- [53] Zhang H, Cao X, Wang Y, *et al.* Functional analysis of lncRNAs in lipid metabolism of fat and lean line broiler embryonic livers. *Poult Sci*, 2025, **104**(8): 105261
- [54] Jiang T, Qi J, Xue Z, *et al.* The m<sup>6</sup>A modification mediated-lncRNA POU6F2-AS1 reprograms fatty acid metabolism and facilitates the growth of colorectal cancer *via* upregulation of FASN. *Mol Cancer*, 2024, **23**(1): 55
- [55] Wang H, Chen Y, Liu Y, *et al.* The lncRNA ZFAS1 regulates lipogenesis in colorectal cancer by binding polyadenylate-binding protein 2 to stabilize SREBP1 mRNA. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, **27**: 363-374
- [56] Wang X, Liu H, Zhang Q, *et al.* LINC00514 promotes lipogenesis and tumor progression in esophageal squamous cell carcinoma by sponging miR-378a-5p to enhance SPHK1 expression. *Int J Oncol*, 2021, **59**(5): 86

- [57] Pu F, Liu J, Jing D, *et al.* LncCCAT1 interaction protein PKM2 upregulates SREBP2 phosphorylation to promote osteosarcoma tumorigenesis by enhancing the Warburg effect and lipogenesis. *Int J Oncol*, 2022, **60**(4): 44
- [58] Fang X, Chen J, Meng F, *et al.* Linc-smad7 is involved in the regulation of lipid synthesis in mouse mammary epithelial cells. *Int J Biol Macromol*, 2024, **262**(Pt 1): 129875
- [59] Chai J, Wang N, Chen L, *et al.* Identification of a novel long non-coding RNA G8110 that modulates porcine adipogenic differentiation and inflammatory responses. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(23): 16799
- [60] He L, Li H, Zhang L, *et al.* Transcriptome analysis of norepinephrine-induced lipolysis in differentiated adipocytes of Bama pig. *Gene*, 2023, **888**: 147753
- [61] Alvarez-Dominguez J R, Winther S, Hansen J B, *et al.* An adipose lncRAP2-Igf2bp2 complex enhances adipogenesis and energy expenditure by stabilizing target mRNAs. *iScience*, 2022, **25**(1): 103680
- [62] Guo Y F, Sun J Y, Liu Y, *et al.* lncRNA hnsr regulates lipid metabolism by mediating adipocyte lipolysis. *Endocrinology*, 2023, **164**(12): bqad147
- [63] Tran K V, Brown E L, DeSouza T, *et al.* Human thermogenic adipocyte regulation by the long noncoding RNA LINC00473. *Nat Metab*, 2020, **2**(5): 397-412
- [64] Friesen M, Warren C R, Yu H, *et al.* Mitoregulin controls  $\beta$ -oxidation in human and mouse adipocytes. *Stem Cell Reports*, 2020, **14**(4): 590-602
- [65] Yuan X, Liu Y, Yang X, *et al.* Long noncoding RNA *lnc\_217* regulates hepatic lipid metabolism by modulating lipogenesis and fatty acid oxidation. *J Biomed Res*, 2023, **37**(6): 448-459
- [66] Liu X, Liang Y, Song R, *et al.* Long non-coding RNA NEAT1-modulated abnormal lipolysis via ATGL drives hepatocellular carcinoma proliferation. *Mol Cancer*, 2018, **17**(1): 90
- [67] Sun Y, Cai R, Wang Y, *et al.* A newly identified lncRNA LncIMF4 controls adipogenesis of porcine intramuscular preadipocyte through attenuating autophagy to inhibit lipolysis. *Animals*, 2020, **10**(6): 926
- [68] Gu H, Huang Z, Zhou K, *et al.* Expression profile analysis of long non-coding RNA in OVX models-derived BMSCs for postmenopausal osteoporosis by RNA sequencing and bioinformatics. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 719851
- [69] Shao Y, Ju F, Qian J, *et al.* Identification of SDC4 as a potential target for obesity via integrated analysis of the lncRNA-miRNA-mRNA network in visceral adipose tissue. *Adipocyte*, 2025, **14**(1): 2583542
- [70] Zhang Y, Chen A, Lu S, *et al.* Noncoding RNA profiling in omentum adipose tissue from obese patients and the identification of novel metabolic biomarkers. *Front Genet*, 2025, **16**: 1533637
- [71] Cai R, Tang G, Zhang Q, *et al.* A novel lnc-RNA, named lnc-ORA, is identified by rna-Seq analysis, and its knockdown inhibits adipogenesis by regulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Cells*, 2019, **8**(5): 477
- [72] Zhang H, Xu R, Li B, *et al.* LncRNA NEAT1 controls the lineage fates of BMSCs during skeletal aging by impairing mitochondrial function and pluripotency maintenance. *Cell Death Differ*, 2022, **29**(2): 351-365
- [73] Nuermaiti N, Liu J, Liang X, *et al.* Effect of lncRNA HOXA11-AS1 on adipocyte differentiation in human adipose-derived stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **495**(2): 1878-1884
- [74] Wang Z, Luo Z, Dai Z, *et al.* Long non-coding RNA lnc-OAD is required for adipocyte differentiation in 3T3-L1 preadipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, **511**(4): 753-758
- [75] Liu Y, Wang Y, He X, *et al.* LncRNA TINCR/miR-31-5p/C/EBP- $\alpha$  feedback loop modulates the adipogenic differentiation process in human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res*, 2018, **32**: 35-42
- [76] Zhang L, Zhang D, Qin Z Y, *et al.* The role and possible mechanism of long noncoding RNA PVT1 in modulating 3T3-L1 preadipocyte proliferation and differentiation. *IUBMB Life*, 2020, **72**(7): 1460-1467
- [77] Yu Y, Chen Y, Zhang X, *et al.* Knockdown of lncRNA *KCNQ1OT1* suppresses the adipogenic and osteogenic differentiation of tendon stem cell via downregulating miR-138 target genes PPAR $\gamma$  and RUNX2. *Cell Cycle*, 2018, **17**(19/20): 2374-2385
- [78] Zhu E, Zhang J, Li Y, *et al.* Long noncoding RNA Plnc1 controls adipocyte differentiation by regulating peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ . *FASEB J*, 2019, **33**(2): 2396-2408
- [79] Gao H, Kerr A, Jiao H, *et al.* Long non-coding RNAs associated with metabolic traits in human white adipose tissue. *EBioMedicine*, 2018, **30**: 248-260
- [80] Liu W, Ma C, Yang B, *et al.* LncRNA Gm15290 sponges miR-27b to promote PPAR $\gamma$ -induced fat deposition and contribute to body weight gain in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, **493**(3): 1168-1175
- [81] Lluch A, Latorre J, Oliveras-Cañellas N, *et al.* A novel long non-coding RNA connects obesity to impaired adipocyte function. *Mol Metab*, 2024, **90**: 102040
- [82] Li D, Chen Y, Zhu X, *et al.* A novel human specific lncRNA MEK6-AS1 regulates adipogenesis and fatty acid biosynthesis by stabilizing MEK6 mRNA. *J Biomed Sci*, 2025, **32**(1): 6
- [83] Zhang T, Ren Z, Mao R, *et al.* LINC00278 and BRG1: a key regulatory axis in male obesity and preadipocyte adipogenesis. *Metabolism*, 2025, **168**: 156194
- [84] Chen R, Xin G, Zhang X. Long non-coding RNA HCP5 serves as a ceRNA sponging miR-17-5p and miR-27a/b to regulate the pathogenesis of childhood obesity via the MAPK signaling pathway. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, **32**(12): 1327-1339
- [85] Chen Y T, Yang Q Y, Hu Y, *et al.* Imprinted lncRNA Dio3os preprograms intergenerational brown fat development and obesity resistance. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 6845
- [86] O'Reilly M E, Ho S, Coronel J, *et al.* Linc-ADAIN, a human adipose lincRNA, regulates adipogenesis by modulating KLF5 and IL-8 mRNA stability. *Cell Rep*, 2024, **43**(5): 114240
- [87] Firmin F F, Oger F, Gheeraert C, *et al.* The RBM14/CoAA-interacting, long intergenic non-coding RNA Par11 regulates adipogenesis and coactivates the nuclear receptor PPAR $\gamma$ . *Sci Rep*,

- 2017, **7**(1): 14087
- [88] Giroud M, Kotschi S, Kwon Y, *et al.* The obesity-linked human lncRNA AATBC stimulates mitochondrial function in adipocytes. *EMBO Rep*, 2023, **24**(10): e57600
- [89] Zhang X, Xue C, Lin J, *et al.* Interrogation of nonconserved human adipose lincRNAs identifies a regulatory role of *linc-ADAL* in adipocyte metabolism. *Sci Transl Med*, 2018, **10**(446): eaar5987
- [90] Karbiener M, Fischer C, Nowitsch S, *et al.* microRNA miR-27b impairs human adipocyte differentiation and targets PPARgamma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, **390**(2): 247-251
- [91] Stapleton K, Das S, Reddy MA, *et al.* Novel long noncoding RNA, macrophage inflammation-suppressing transcript (*MIST*), regulates macrophage activation during obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, **40**(4): 914-928
- [92] Liao X, Xu C, Tian X, *et al.* Dysregulation of long non-coding RNA ZFAS1 in children with obesity and its predictive value for metabolic syndrome. *Endokrynol Pol*, 2024, **75**(4): 438-447
- [93] Xing Y J, Zhang T, Wan S J, *et al.* LncRNA HEM2ATM improves obesity-associated adipose tissues meta-inflammation and insulin resistance by interacting with heterogeneous nuclear ribonucleoprotein U. *Clin Immunol*, 2023, **247**: 109234
- [94] Guo S, Lu M, Liu Y, *et al.* LncRNA RP11-34D15.2 sponges miR-223 to promote the PGC-1 $\alpha$ /irisin signaling pathway, contributing to increased FFA and insulin resistance in obese children. *Endocr Connect*, 2025, **14**(6): e250028
- [95] Schmidt E, Dhaouadi I, Gaziano I, *et al.* LincRNA H19 protects from dietary obesity by constraining expression of monoallelic genes in brown fat. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 3622
- [96] Yang Y, Huang B, Sha B, *et al.* The long noncoding RNA BFaar promotes white adipose tissue browning and prevents diet-induced obesity. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, **12**(35): e05545
- [97] Zhu M, Wang Q, Tian P, *et al.* A long non-coding RNA specifically expressed in early embryos programs the metabolic balance in adult mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, **1867**(1): 165988
- [98] Pradas-Juni M, Hansmeier N R, Link J C, *et al.* A MAFG-lncRNA axis links systemic nutrient abundance to hepatic glucose metabolism. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 644
- [99] Xie X, Gao M, Zhao W, *et al.* LncRNA *Snhg3* aggravates hepatic steatosis via PPAR $\gamma$  signaling. *eLife*, 2024, **13**: RP96988
- [100] Chen T, Meng Y, Zhou Z, *et al.* GAS5 protects against nonalcoholic fatty liver disease via miR-28a-5p/MARCH7/NLRP3 axis-mediated pyroptosis. *Cell Death Differ*, 2023, **30**(7): 1829-1848
- [101] Zou D, Liu L, Zeng Y, *et al.* LncRNA MEG3 up-regulates SIRT6 by ubiquitinating EZH2 and alleviates nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Death Discov*, 2022, **8**(1): 103
- [102] Manríquez V, Brito R, Pavez M, *et al.* Adenovirus 36 seropositivity is related to the expression of anti-adipogenic lncRNAs GAS5 and MEG3 in adipose tissue obtained from subjects with obesity. *Int J Obes (Lond)*, 2024, **48**(10): 1414-1420
- [103] Wang J, Yang W, Chen Z, *et al.* Long noncoding RNA lncSHGL recruits hnRNPA1 to suppress hepatic gluconeogenesis and lipogenesis. *Diabetes*, 2018, **67**(4): 581-593
- [104] Huang X, Liu X, Lin J. Methylation of lncSHGL promotes adipocyte differentiation by regulating miR-149/Mosspd3 axis. *Cell Cycle*, 2023, **22**(21/22): 2361-2380
- [105] Wu H Y, Cheng Y, Jin L Y, *et al.* Paternal obesity impairs hepatic gluconeogenesis of offspring by altering Igf2/H19 DNA methylation. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, **529**: 111264
- [106] Zhang J, Kay M K, Park M H, *et al.* LncRNA DLEU2 regulates sirtuins and mitochondrial respiratory chain complex IV: a novel pathway in obesity and offspring's health. *Int J Obes (Lond)*, 2022, **46**(5): 969-976
- [107] Chen R, Yang H, Song Y, *et al.* Maternal obesity induces liver lipid accumulation of offspring through the lncRNA Lockd/mTOR autophagy pathway. *Mol Genet Genomics*, 2022, **297**(5): 1277-1287
- [108] Fang Z, Fan M, Yuan D, *et al.* Downregulation of hepatic lncRNA Gm19619 improves gluconeogenesis and lipogenesis following vertical sleeve gastrectomy in mice. *Commun Biol*, 2023, **6**(1): 105
- [109] de Klerk J A, Beulens J W J, Mei H, *et al.* Altered blood gene expression in the obesity-related type 2 diabetes cluster may be causally involved in lipid metabolism: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia*, 2023, **66**(6): 1057-1070
- [110] Sun J, Ruan Y, Wang M, *et al.* Differentially expressed circulating LncRNAs and mRNA identified by microarray analysis in obese patients. *Sci Rep*, 2016, **6**: 35421
- [111] Ammar S, Abdelbaki T, Elsabee B, *et al.* Changes in circulating levels of long non-coding RNA p5549 and p19461 following metabolic bariatric surgery (MBS): a prospective study. *Obes Surg*, 2025, **35**(1): 131-140
- [112] Choudhry H, Hassan M A, Al-Malki A L, *et al.* Suppression of circulating *AP001429.1* long non-coding RNA in obese patients with breast cancer. *Oncol Lett*, 2021, **22**(1): 508
- [113] Yang Y, Sun M, Yan S, *et al.* LINC317.5 as a novel biomarker for hypertriglyceridemia in normal glucose metabolism. *Cell Death Discov*, 2024, **10**(1): 194
- [114] Song Y, Li H, Ren X, *et al.* SNHG9, delivered by adipocyte-derived exosomes, alleviates inflammation and apoptosis of endothelial cells through suppressing TRADD expression. *Eur J Pharmacol*, 2020, **872**: 172977
- [115] Wang Y, Wang M, Chen J, *et al.* The gut microbiota reprograms intestinal lipid metabolism through long noncoding RNA *Snhg9*. *Science*, 2023, **381**(6660): 851-857
- [116] Wu Y Z, Mao L L. Association between plasma extracellular vesicles lncRNAs and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*, 2025, **18**(1): 243
- [117] Cabiati M, Fontanini M, Giacomarra M, *et al.* Screening and identification of putative long non-coding RNA in childhood obesity: evaluation of their transcriptional levels. *Biomedicine*, 2022, **10**(3): 529
- [118] Huang X, Chen J, Li H, *et al.* LncRNA SNHG12 suppresses adipocyte inflammation and insulin resistance by regulating the HDAC9/Nrf2 axis. *FASEB J*, 2024, **38**(13): e23794
- [119] Hernández-Díaz-Couder A, Paz-González P J, Valdez-García M, *et*

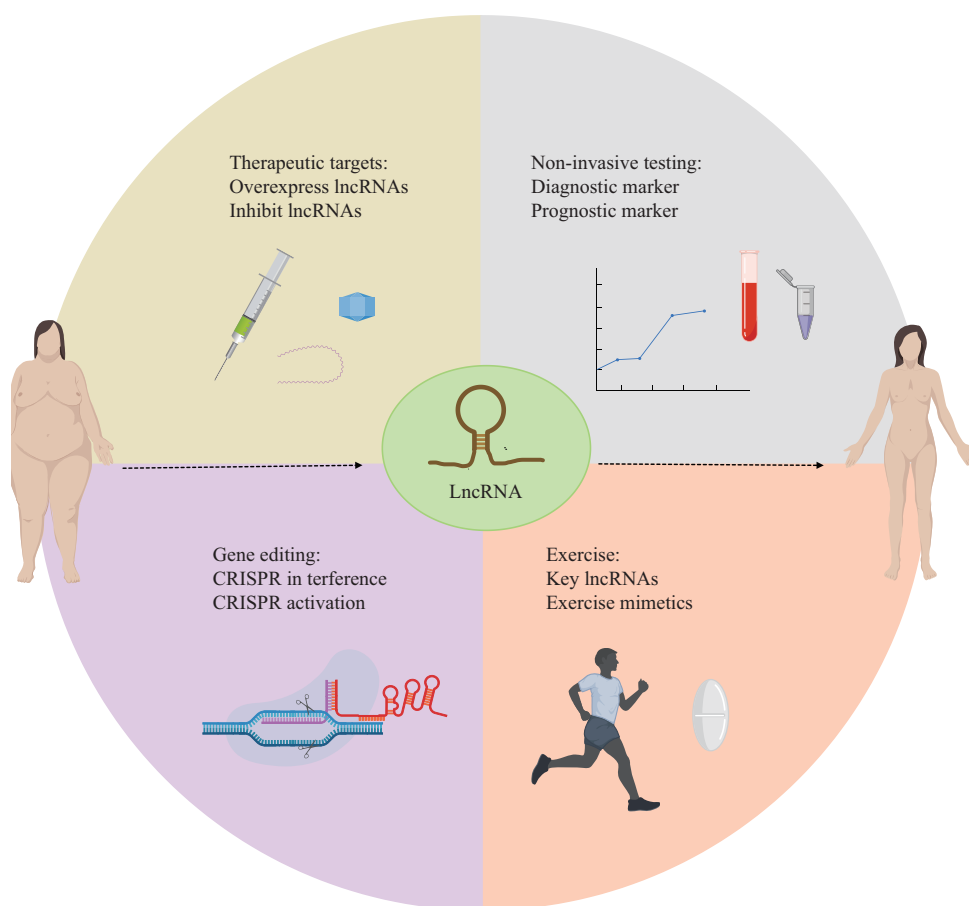
- al.* Altered expression of the *MEG3*, *FTO*, *ATF4*, and lipogenic genes in PBMCs from children with obesity and its associations with added sugar intake. *Nutrients*, 2025, **17**(15): 2546
- [120] Hu J, Zheng Z, Liang D, *et al.* SERUM LncRNA SNHG16: a biomarker for diagnosing childhood obesity and predicting its progression to metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2025, **18**: 2305-2316
- [121] Umamo G R, Cirillo G, Sanchez G, *et al.* The lncOb rs10487505 polymorphism impairs insulin sensitivity and glucose tolerance in children and adolescents with obesity. *Obesity (Silver Spring)*, 2023, **31**(9): 2359-2364
- [122] Islam S, Li X, Hossain M N, *et al.* Maternal obesity leads to muscle dysfunction *via* H19-mediated programming of insulin-like growth factor 2 signaling. *Diabetes*, 2026, **75**(2): 301-315
- [123] Gao Y, Hossain M N, Zhao L, *et al.* Balancing LncRNA H19 and miR-675 bioconversion as a key regulator of embryonic myogenesis under maternal obesity. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, **16**(2): e13791
- [124] Wang Z, Yang C, Li Y, *et al.* Multi-omics insights into the relationship between intestinal microbiota and abdominal fat deposition in meat ducks. *Animals*, 2025, **15**(23): 3393
- [125] Kaimala S, Lootah S S, Mehra N, *et al.* The long non-coding RNA obesity-related (obr) contributes to lipid metabolism through epigenetic regulation. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(26): e2401939
- [126] Micheletti R, Plaisance I, Abraham B J, *et al.* The long noncoding RNA *Wisper* controls cardiac fibrosis and remodeling. *Sci Transl Med*, 2017, **9**(395): eaai9118
- [127] Wurster C D, Ludolph A C. Antisense oligonucleotides in neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, **11**: 1756286418776932
- [128] Zhao X Y, Xiong X, Liu T, *et al.* Long noncoding RNA licensing of obesity-linked hepatic lipogenesis and NAFLD pathogenesis. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 2986
- [129] Alvarez-Dominguez J R, Bai Z, Xu D, *et al.* *De novo* reconstruction of adipose tissue transcriptomes reveals long non-coding RNA regulators of brown adipocyte development. *Cell Metab*, 2015, **21**(5): 764-776
- [130] Li Y, Zhang Y, Hu Q, *et al.* Functional significance of gain-of-function H19 lncRNA in skeletal muscle differentiation and anti-obesity effects. *Genome Med*, 2021, **13**(1): 137
- [131] Tang S, Zhu W, Zheng F, *et al.* The long noncoding RNA Blnc1 protects against diet-induced obesity by promoting mitochondrial function in white fat. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, **13**: 1189-1201
- [132] Wu B, Ding J, Chen A, *et al.* Aerobic exercise improves adipogenesis in diet-induced obese mice *via* the lncSRA/p38/JNK/PPAR $\gamma$  pathway. *Nutr Res*, 2022, **105**: 20-32
- [133] Kazeminasab F, Marandi S M, Baharlooie M, *et al.* Aerobic exercise modulates noncoding RNA network upstream of FNDC5 in the Gastrocnemius muscle of high-fat-diet-induced obese mice. *J Physiol Biochem*, 2021, **77**(4): 589-600
- [134] Wang M, Xie K, Zhao S, *et al.* Aerobic exercise improves cognitive impairment in mice with type 2 diabetes by regulating the MALAT1/miR-382-3p/BDNF signaling pathway in serum-exosomes. *Mol Med*, 2023, **29**(1): 130
- [135] Zhao W, Yin Y, Cao H, *et al.* Exercise improves endothelial function *via* the lncRNA MALAT1/miR-320a axis in obese children and adolescents. *Cardiol Res Pract*, 2021, **2021**: 8840698
- [136] Vu T D, Lin S C, Wu C C, *et al.* RNA therapeutics for metabolic disorders. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2024, **203**: 181-196
- [137] Huang W, Xiong T, Zhao Y, *et al.* Computational prediction and experimental validation identify functionally conserved lncRNAs from zebrafish to human. *Nat Genet*, 2024, **56**(1): 124-135
- [138] Jiang C, Li Z, Seok S, *et al.* Systemic identification of functionally conserved long noncoding RNA metabolic regulators in human and mouse livers. *Gastroenterology*, 2025, **169**(4): 676-690
- [139] Li Z, Seok S, Jiang C, *et al.* The functionally conserved human lncRNA motif GULF lowers glucose and lipid levels in obese mice. *J Clin Invest*, 2025, **135**(18): e186355
- [140] Schorderet P, Duboule D. Structural and functional differences in the long non-coding RNA *hotair* in mouse and human. *PLoS Genet*, 2011, **7**(5): e1002071
- [141] Shkurat T P, Ammar M, Bocharova O, *et al.* The role of genetic variants in the long non-coding RNA genes *MALAT1* and *H19* in the pathogenesis of childhood obesity. *Noncoding RNA*, 2023, **9**(2): 22
- [142] Xie X, Li T, Zhang B, *et al.* Identification and analysis of key lncRNAs for adipose differentiation. *Biology*, 2025, **15**(1): 87
- [143] Zhang R X, Zhang Z X, Zhao X Y, *et al.* Mechanism of action of lncRNA-NEAT1 in immune diseases. *Front Genet*, 2025, **16**: 1501115
- [144] Garikipati V N S, Uchida S. Elucidating the functions of non-coding RNAs from the perspective of RNA modifications. *Noncoding RNA*, 2021, **7**(2): 31
- [145] Mu D, Han B, Huang H, *et al.* Unraveling the advances of non-coding RNAs on the tumor microenvironment: innovative strategies for cancer therapies. *J Transl Med*, 2025, **23**: 614
- [146] Das S, Chatterjee S, Patel T, *et al.* RNA renaissance: harnessing non-coding RNA therapeutics for hepatocellular carcinoma. *Pharmacol Ther*, 2026, **277**: 108956
- [147] Do A D, Chu S S, Giang L H, *et al.* Delivery of LOXL1-AS1-siRNAs using targeting peptide-engineered extracellular vesicles with focused ultrasound to suppress medulloblastoma metastasis. *J Nanobiotechnology*, 2025, **23**(1): 460
- [148] Yuan J, Wang Y, Huang Y, *et al.* Investigating novel therapeutic approaches for idiopathic short stature: targeting siRNA and growth hormone delivery to the growth plate using exosome nanoparticles. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(24): e2309559
- [149] Sarkar S, Moitra P, Bera S, *et al.* Antisense oligonucleotide embedded context responsive nanoparticles derived from synthetic ionizable lipids for lncRNA targeted therapy of breast cancer. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, **16**(35): 45871-45887
- [150] Li M, Li X, He Z, *et al.* Delivery of GAS5 by LNP promotes tendon-bone healing in rotator cuff injury. *Bioact Mater*, 2025, **51**: 758-773

## The Role of Long Non-coding RNAs in Regulating Adipogenesis and Metabolism\*

JI Wei-Xiu, KU Bo-Wei-Cheng, ZHAO Yun-Gang\*\*

(Tianjin Key Laboratory of Exercise Physiology and Sports Medicine, Tianjin University of Sport, Tianjin 301617, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Obesity represents a critical global health challenge characterized by a complex pathogenesis involving dysregulated adipogenesis and lipid metabolism. In recent years, long non-coding RNAs (lncRNAs) have been established as crucial regulators in the initiation and progression of obesity. These RNA molecules,

\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (31971100), Tianjin Education Commission Research Project (2024KJ091), and Tianjin Sports College Young Teacher Scientific Research Project (24TYQZ005).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-22-23012120, E-mail: yungang.zhao@tjus.edu.cn

Received: December 8, 2025 Accepted: April 3, 2026

typically exceeding 200 nucleotides in length, have emerged as key modulators of various biological processes through multiple molecular mechanisms. This review innovatively defines lncRNAs as “molecular switches” in energy metabolism—they regulate adipogenesis and lipid metabolism through key signaling pathways, and exert bidirectional control over obesity *via* ceRNA mechanisms or recruitment of chromatin-modifying complexes in tissues such as adipose and liver. Additionally, circulating lncRNAs, owing to their tissue specificity and stability, hold promise as non-invasive liquid biopsy biomarkers for obesity and related metabolic disorders. Furthermore, we systematically summarize lncRNA-based intervention strategies, including targeting pathogenic lncRNAs using antisense oligonucleotides (ASOs) or CRISPR/Cas gene editing systems, utilizing viral vectors (such as adeno-associated virus, AAV) to deliver or mimic beneficial lncRNAs in target tissues, and employing exercise as a non-pharmacological intervention that ameliorates obesity and its related complications at multiple levels, offering novel insights for personalized therapeutic approaches. We also critically assess the current challenges in clinical translation, particularly addressing issues related to delivery efficiency, target specificity, and long-term safety concerns. Future research should focus on the following directions: integrating multi-omics with functional screening to elucidate the regulatory networks of lncRNAs in obesity and its complications; leveraging artificial intelligence to construct predictive models of lncRNA-target gene interactions; developing efficient and safe *in vivo* delivery systems, and optimizing drug design to enhance specificity and safety; establishing highly sensitive detection methods and stable circulating lncRNA biomarkers to enable precise patient stratification and real-time monitoring of therapeutic responses; investigating the synergistic effects of lncRNAs with existing treatments (*e.g.*, GLP-1 receptor agonists, lifestyle interventions) to develop combination therapies and establish a multidimensional, personalized precision medicine framework for obesity. This review aims to provide novel perspectives for understanding the molecular mechanisms underlying obesity and to establish a solid theoretical foundation for developing lncRNA-targeted precision medicine strategies against obesity and its associated metabolic complications.

**Key words** obesity, long non-coding RNA, adipose, metabolism, exercise

**DOI:** 10.3724/j.pibb.2025.0539

**CSTR:** 32369.14.pibb.20250539