

长链非编码RNA在妊娠期糖尿病中的研究进展

谭晓勇¹,冯春念²,幸勇¹,牟必鸿¹ 综述 冯甜华¹,张辉¹,罗茂³ 审校

1.宣汉县人民医院药学部,四川 达州 636150;

2.宣汉县人民医院检验科,四川 达州 636150;

3.西南医科大学药物研究中心,四川 泸州 646000

【摘要】 妊娠期糖尿病(GDM)是指孕妇妊娠中、晚期发生的葡萄糖不耐受。GDM可导致母亲和后代短期或长期并发症。因此,早日诊断和治疗GDM对于避免不良妊娠结局具有重要意义,寻找潜在的具有诊断和治疗效果评估价值的新临床标记物已迫在眉睫;长链非编码RNA(lncRNAs)作为一类具有特定生物学功能的非编码RNA(ncRNAs),起初lncRNAs被认为是基因转录的“噪音”,而随着microRNA、shSNA、siRNA等非编码RNA分子作用的逐步揭示,研究者们开始重新关注非编码RNA的生物学功能。越来越多的研究表明,lncRNAs能以RNA的形式通过表观遗传、转录以及转录后水平调控基因的表达,参与调控心血管疾病、肿瘤、泌尿系统疾病和代谢性疾病等多种生命体疾病的发生发展过程。本研究简单介绍了lncRNAs生物学特征,阐明了lncRNAs与糖尿病的关系,详细综述了lncRNAs在GDM中的研究进展,展望了lncRNAs未来成为研发诊断和治疗GDM的新试剂、新药物分子靶点的可能。

【关键词】 妊娠期糖尿病;长链非编码RNA;糖尿病;生物标记物;研究进展

【中图分类号】 R714.256 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)16-2134-06

Research progress of long non-coding RNA in gestational diabetes mellitus. TAN Xiao-yong¹, FENG Chun-nian², XING Yong¹, MOU Bi-hong¹, FENG Tian-hua¹, ZHANG Hui¹, LUO Mao³. 1. Department of Pharmacy, Xuanhan People's Hospital, Dazhou 636150, Sichuan, CHINA; 2. Department of Clinical Laboratory, Xuanhan People's Hospital, Dazhou 636150, Sichuan, CHINA; 3. Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Gestational diabetes mellitus (GDM) refers to glucose intolerance in the second and third trimester of pregnancy. GDM can lead to short-term or long-term complications of mothers and offspring. Therefore, early diagnosis and treatment of GDM is of great significance to avoid adverse pregnancy outcomes. It is urgent to find new markers with potential diagnostic and therapeutic value. Long non-coding RNAs (lncRNAs) are a class of non-coding RNAs (ncRNAs) with specific functions. Originally, lncRNAs were considered as the “noise” of gene transcription. With the gradual discovery of the role of non-coding RNA molecules such as microRNA, shSNA and siRNA, researchers began to pay more attention to the biological function of non-coding RNA. More and more studies have shown that lncRNAs can regulate gene expression at epigenetic, transcriptional and post transcriptional levels in the form of RNA, and participate in the occurrence and development of cardiovascular disease, urinary system disease, tumor and metabolic disease. This study briefly introduces the biological characteristics of lncRNAs, clarifies the relationship between lncRNAs and diabetes mellitus, reviews in detail the research progress of lncRNAs in GDM, and prospects the possibility of lncRNAs becoming a new reagent and new drug molecular target for diagnosis and treatment of GDM in the future.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; lncRNAs; Diabetes mellitus; Biomarkers; Research progress

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指妊娠前糖代谢正常,妊娠期间发生和发现的不同程度的糖代谢异常,占糖尿病孕妇的90%以上,而糖尿病合并妊娠是指已有糖尿病的患者妊娠^[1]。随着我国人民生活水平的逐步提高,饮食结构逐步发生改变,人们高脂高糖饮食逐步增多,导致妊娠期糖尿病(GDM)在我国的发病率日益提高,GDM正影响着全世界约7%的孕妇。研究揭示,我国2005—2016年

GDM的患病率约为13%,明显高于欧美等西方国家;进一步研究表明,华中、华北、华东地区患病率明显高于华南、西南、西北地区,且与2005—2012年相比,2012—2016年的患病率显著升高^[2]。越来越多的研究表明,GDM对母子的近期影响主要是导致母亲妊娠期间并发症增加,如妊娠期高血压疾病、羊水增多;同时容易导致胎儿发育异常、早产、流产、死胎及胎儿感染风险增加等;其对母子的远期威胁主要是产后母子

基金项目:国家自然科学基金(编号:81800434);四川省卫生健康委员会科研课题(编号:20PJ313)

通讯作者:罗茂,副研究员,E-mail:luomao20050908@163.com

代谢综合征尤其是2型糖尿病(T2DM)的患病风险明显增加^[3]。因此,早日诊断和治疗显得更为重要,而探明GDM的病因、发病的分子调控机制及其中的信号通路,研发新的诊断试剂盒及治疗药物则成为重中之重。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNAs)是上个世纪末发现的长度超过200个核苷酸的一类具有特定生物学功能的转录物,是基因表达的重要调控因子,具有多种生物学功能,包括顺式或反式的转录调节、核结构域的组织以及蛋白质或RNA分子水平的调节^[4]。研究表明,lncRNAs主要通过沉默X染色体、修饰染色质以及基因组印记、转录和转录后调控等多个层面调控基因的表达,参与细胞的增殖、迁移和凋亡等多种生命体过程,在心血管系统疾病^[5-6]、肿瘤^[7]、泌尿系统疾病^[8]和糖尿病等代谢性疾病中发挥着十分重要的作用。如SHI等^[9]通过基因芯片技术检测妊娠期糖尿病患儿脐带静脉血中的LncRNAs的表达情况,结果显示约有300个LncRNAs明显上调,800个LncRNAs明显下调,提示,LncRNAs的异常表达可能在妊娠期糖尿病的发生以及后代出现巨大儿的发育中扮演着重要的角色。为此,本研究简单介绍了lncRNAs的生物学特征及研究现状,阐明了lncRNAs与糖尿病发生发展的关系,详细综述了lncRNAs在GDM中的研究进展及分子调控机制,展望了lncRNAs未来成为GDM诊断标志物的潜力和研发治疗GDM新药物分子靶点的可能。

1 lncRNAs

人体约有90%的基因转录的不具有编码蛋白质功能的RNA被称为非编码RNA。根据长度主要分为长链非编码RNA和短链非编码RNA。由RNA聚合酶II合成,经多聚腺苷酸化修饰后,由多个外显子拼接而成的序列长度超过200个核苷酸的不具有编码蛋白质功能的非编码RNA称为长链非编码RNA;部分LncRNAs有5'帽和3'尾结构,部分有双茎环、三叶草结构,能在组织、细胞、血液、尿液等中稳定表达。而长度小于200个核苷酸非编码RNA被称为短链非编码RNA,主要包括tRNA、microRNA、siRNA等类型^[10]。

目前,lncRNAs的分类标准尚未统一,根据其基因组位置,lncRNAs可分为假基因(pseudogenes)、增强子lncRNAs、内含子lncRNAs、天然反义转录本(natural antisense transcripts, NATs)和基因间区lncRNAs 5种类型^[4]。起初,lncRNAs被认为是基因转录的不具有人体生物学功能的“噪音”,而随着研究者们对lncRNAs功能及其在人体生命活动中作用的不断深入研究,尤其是H19和Xist等具有特定功能的lncRNAs的发现,研究者对lncRNAs的研究进入一个崭新的时期^[11]。研究表明,lncRNAs是具有生物学功能的基因转录本,在

基因沉默、干细胞分化和组蛋白修饰等一系列人体生命活动过程中扮演着重要角色;另外,lncRNAs可作为反式作用因子,在基因转录和转录后水平参与修饰调控,调节基因的表达。转录水平调控主要包括转录干扰和染色质重塑。机制主要是:①信号模式,lncRNAs可作为信号,解读转录因子组合形式或显示基因调控的信号通路;②诱饵模式,转录后和目标蛋白特异性结合,稀释目标蛋白在体内的浓度并调节其生物学功能;③导向模式,招募修饰染色质的酶到靶基因;④作为支架分子,可以结合多种蛋白质形成核糖核酸蛋白复合物,进而引导相关大分子复合物的组装^[12]。而lncRNAs在转录后水平的调控主要包括调节mRNA剪接和蛋白质翻译:①下调RNA聚合酶的活性,诱导染色质重塑进而调节下游靶基因的表达;②产生内生的siRNA,降解mRNA调控基因的表达;③lncRNAs与特异蛋白结合,形成RNA蛋白复合物,调节蛋白结构、功能和定位^[12]。越来越多的研究表明,lncRNAs具有发育阶段特异性、疾病特异性、组织和细胞特异性,在不同的组织、细胞、发育阶段和疾病中存在特定的表达谱,在调节细胞的增殖、迁移和凋亡中发挥着重要的作用。MICHALIK等^[13]研究表明,不同组织来源的内皮细胞表达相对较高水平的保守长非编码RNA MALAT1;在缺氧时MALAT1表达水平显著增加;进一步研究显示,通过小干扰RNAs或GapmeRs下调MALAT1的表达,进而抑制内皮细胞的增殖,药理学抑制可有效降低缺血后的血流恢复以及下调毛细血管的密度。SINGH等^[14]评估了LPS对人内皮细胞lncRNAs和mRNAs的影响,结果表明,733个mRNA显著上调,536个明显下调,而在差异表达的lncRNAs中,AL132709.5上调幅度最大(约70倍),CTC-45916.1下调幅度最大(约28倍);进一步研究表明,异常表达的lncRNAs可通过TNF信号通路诱导细胞凋亡,加速内皮细胞的损伤。

目前已证实诸如心血管疾病、遗传类疾病、神经系统疾病、癌症和代谢系统疾病等超过200多种疾病与lncRNAs的异常表达密切相关。LU等^[5]研究揭示,与不稳定性心绞痛患者相比,心肌梗死患者的18个lncRNAs显著上调,35个lncRNAs显著下调。而ZHANG等^[6]研究表明,lncRNA-ROR能通过抑制凋亡相关因子p38/MAPK降低细胞活性,促进细胞凋亡;亦可促进ROS生成,增加NADPH氧化酶活性,加重氧化应激反应,进而诱导心肌梗死。ZHANG等^[7]对80例胃癌患者组织进行PCR检测发现,与癌周正常组织相比,胃癌组织内H19表达水平显著上调;进一步研究揭示,H19表达水平的改变在胃癌TNM分期、肿瘤的侵袭状态和淋巴结转移程度中发挥着重要的作用,且H19的高表达预示着不良的总体生存率。

2 lncRNAs在糖尿病中的作用

研究表明,2015年全球约有4.15亿糖尿病患者,患病率近10%,预计到2040年糖尿病患者人数将增长至6.42亿;而中国约有1.09亿糖尿病患者,预计到2040年将增长至1.51亿^[15]。

糖尿病、肿瘤和心脑血管系统疾病并称为世界的三大难症,且发病的分子机制尚未研究清楚,目前认为环境、饮食、免疫及遗传因素相互作用,参与调节胰岛 β 细胞的分化、成熟、增殖、凋亡、胰岛素分泌和敏感性,进而诱导胰岛素分泌不足或产生胰岛素抵抗,最终导致患者血糖升高。糖尿病以高血糖为主要的临床特征,可分为两种类型:因胰岛 β 细胞破坏而导致胰岛素分泌绝对不足,称为1型糖尿病;2型糖尿病是指胰岛素分泌相对不足伴胰岛素抵抗。

越来越多的研究表明,lncRNAs广泛参与细胞增殖、迁移和凋亡,与糖尿病的病理发生发展过程密切相关,有望成为此类疾病诊断的生物标记物和治疗药物研发的新靶点。MORÁN等^[16]采用基因测序技术发现,多达1100余种lncRNAs在人类胰岛中表达,且其中55%为特异性表达,在调节胰岛 β 细胞发育和功能中发挥着重要的作用。提示,lncRNAs可能通过调节胰岛 β 细胞的分化、发育和功能,在糖尿病发生、发展过程中扮演着重要的角色。NICA等^[17]采用RNA-seq技术分析发现:胰岛 β 细胞有148个LincRNAs过表达;同时,BRAMSWIG等^[18]通过高通量分析证实,有12个LincRNAs在人类的胰岛 β 细胞中特异性表达,5个在 α 细胞中特异性表达。阮玉婷^[19]利用LincRNAs芯片技术分析2型糖尿病外周血LincRNAs的差异性表达,结果显示,与健康成人相比,2型糖尿病患者外周血中2270个LincRNAs差异表达,其中379个LincRNAs表达显著降低,1891个LincRNAs显著增加;进一步研究揭示,低表达的Linc-p34005-v4及其靶基因TCF7L2可能通过胰岛素信号通路,参与人体糖、脂代谢的调节,参与2型糖尿病的发生发展。GONZALEZ-MORO等^[20]研究表明,胰岛 β 细胞中Linc13的上调增加了促炎信号转导和转录激活剂1(signal transducer and activator of transcription1,STAT1)通路的激活,从而诱导1型糖尿病的发生,而这与以等位基因特异性方式增加趋化因子的产生密切相关。AKERMAN等^[21]研究揭示,lncRNA PLUTO能影响PDX1的局部3D染色质结构和转录,PDX1编码一个关键的 β 细胞转录因子,并且在来自2型糖尿病或糖耐量受损的供体的胰岛中,PLUTO和PDX1的表达均显著降低,提示lncRNAs参与了胰岛 β 细胞特异性转录因子网络的调控。ZHU等^[22]研究表明,lncRNA MEG3在高脂饮食和ob/ob小鼠中的基因表达显著上调,过表达的lncRNA MEG3可显著提升原代肝细胞叉形头转录因子1(FoxO1)、磷酸烯醇

式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, Pcpk) mRNA的表达和肝糖原异生,抑制胰岛素刺激的原代肝细胞糖原合成,增加胰岛素抵抗。GAO等^[23]研究揭示,H19在2型糖尿病和存在胰岛素抵抗的啮齿类动物的肌肉中显著降低,H19作为分子海绵抑制microRNA let-7的表达,导致let-7靶点的表达减少,H19耗竭导致胰岛素信号传导受损和葡萄糖摄取减少。CUNNINGTON等^[24]研究表明,调节lncRNA ANRIL的表达能诱导糖尿病等多种人类疾病的发生,同时,SNPs对lncRNA ANRIL和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2B(Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B, CDKN2B)表达有反作用,支持反义转录在CDKN2B调控中的作用。

同时,众多研究揭示,lncRNAs能诱导糖尿病肾病、糖尿病心肌病、糖尿病视网膜病等糖尿病并发症的发生。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病患者最主要的致盲原因之一,也是糖尿病微血管病变中最严重的并发症之一。QIU等^[25]研究表明,在高糖和氧化应激下,lncRNAs MEG3在STZ诱导的糖尿病小鼠视网膜和内皮细胞中的表达水平明显降低,而敲除MEG3基因将加重视网膜血管功能障碍,表现为微血管渗漏,毛细血管严重变性和炎症增加,同时,调控视网膜内皮细胞的增殖、迁移及血管形成,而这主要是通过激活PI3k/Akt信号来实现的。THOMAS等^[26]研究表明,高糖和糖尿病能诱导HRECs和视网膜lncRNAs ANRIL的表达显著上调。沉默葡萄糖介导的lncRNAs ANRIL升高能有效抑制VEGF的表达,而这种调节涉及到ANRIL介导的PRC2组分p300和miR200b的调控。

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)作为引发末期肾病的第二大病因,是发展中国家引起慢性肾衰竭和导致糖尿病患者预期寿命缩短,甚至死亡的主要原因之一。GAO等^[27]研究表明,DN患者血清中lncRNA-NR_033515的表达显著增加,并且与DN的不同阶段密切相关,进一步研究表明,lncRNA-NR_033515能促进MMC细胞增殖,并通过miR-743b-5p调节P38、ASK1、纤维结合蛋白、 α -SMA、E-钙黏蛋白和波形蛋白的表达,提示,lncRNA-NR_033515在DN的增殖、纤维化和EMT中的发挥着重要的作用,可能是DN潜在诊断和治疗靶点。同样的调节作用亦在糖尿病心肌病中亦被证实,PAN等^[28]研究表明,与非糖尿病对照组相比,6周龄和20周龄db/db小鼠心脏中共有1479个lncRNAs转录本和1109个mRNA转录本异常表达。lncRNAs mRNA共表达网络分析显示,BC038927、G730013B05Rik、2700054A10Rik、AK089884和Daw1等5个lncRNAs与差异表达mRNA关联最为密切,而生物信息学分析表明,这5种lncRNAs与

心肌细胞膜去极化、动作电位传导、心肌细胞收缩和心肌细胞肌动蛋白丝运动密切相关。

3 lncRNAs在妊娠期糖尿病中的作用

GDM是一类妊娠期特有的疾病,指在妊娠期间首次发生或诊断的自发性糖耐量异常,且发病率呈逐年上升的趋势。据国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)的评估报告显示,2017年全世界约有14%的孕妇妊娠期间罹患GDM,表明每年全世界有近1 800万孕妇受此疾病的折磨^[15]。尽管在一般情况下,在分娩后GDM患者的血糖可快速恢复正常,但它显著增加了妊娠期临床不良妊娠结局和将来母子罹患2型糖尿病和心血管系统疾病的风险,尤其是GDM可能导致2型糖尿病的恶性代际传播,影响整个人类的生命健康。提示,探明GDM的发病分子机制、查找GDM诊断的相关生物分子标志物,尽早筛选、识别GDM患者,尽快治疗对降低GDM患者不良妊娠结局显得尤为重要。

近几年,长链非编码RNA在妊娠期糖尿病发生发展中的分子生物学机制研究成为焦点。CAO等^[29]利用微阵列技术发现,84个mRNAs和256个lncRNAs在GDM患者脐血外显体中的差异表达,且差异表达的mRNAs与胰高血糖素信号通路(GDM相关的重要途径)有关。H19作为第一个被报道的与妊娠期糖尿病相关的lncRNAs,是一个在胎盘滋养细胞、肝脏和胚胎等组织中高度表达的2 600 nt的多聚腺苷酸化lncRNAs分子,主要表达于细胞质,少量表达于细胞核中^[30]。SU等^[31]研究表明,在GDM的F1代和F2代中,印记基因胰岛素样生长因子2(Insulin-like growth factor 2, IGF2)和H19的表达水平显著下调,这可能是由于差异甲基化区域甲基化状态异常所致,提示lncRNAs可能通过调节胰岛细胞的功能,诱导胰岛素分泌受限。

let-7是一种有效的肿瘤抑制microRNA,其功能是在转录后抑制调节细胞生长和运动的癌基因的表达,H19则能通过抑制let-7的表达,促进肿瘤细胞的迁移和侵袭,而这与let-7介导的IGF2等转移促进基因的调节密切相关,提示H19可能通过调控let-7/IGF2轴的表达,参与GDM的发生发展。越来越多的证据表明,H19和IGF2印记基因的DNA甲基化改变与胎儿、胎盘发育密切相关^[32]。SU等^[33]研究表明,妊娠期糖尿病组(GDM组)脐带血和胎盘组织中胰岛素样生长因子2的表达均显著高于糖耐量正常组(NGT组),而H19在妊娠期糖尿病组脐血中的表达显著低于正常糖耐量组(NGT组);进一步研究证实,胰岛素样生长因子2/H19甲基化与宫内高血糖引起的巨大儿之间密切相关。而LAROCCA等^[34]研究揭示,产前接触邻苯二甲酸盐和酚类会改变胎盘的印记基因H19和IGF2的甲基化水平,从而在发育过程中对胎盘或胎儿发育产生潜在影响。

转移相关的肺腺癌转录物1 (metastasis associated lung adenocarcinoma transcripts 1, MALAT1)是一种编码基因位于人染色体11q13.1上具有高度保守性的转录本约为8 kb的lncRNAs,能通过调节基因转录水平、干扰mRNA的切割参与调控人类胚胎发育、肿瘤进程等多种生理和病理过程。ZHANG等^[35]研究表明,与正常孕妇相比,GDM患者血清中lncRNAMALAT1的表达水平显著升高,lncRNAMALAT1的表达与lncRNA p21和lncRNA H19表达水平密切相关,且lncRNA MALAT1可作为GDM诊疗的潜在血清分子标志物。同时,MIHAILIDOU等^[36]研究发现lncRNA p21作为一种细胞周期调节因子能有效抑制胰岛细胞增殖和胰岛素合成,并通过促进 β 细胞的再生能力和抑制凋亡等多种机制参与UPR的调节,促进糖尿病的发展。提示,MALAT1可能与通过与lncRNA p21和lncRNA H19相互作用参与调控GDM的发生发展。ZHANG等^[37]研究揭示,妊娠期糖尿病患者胎盘组织中lncRNA-MALAT1表达明显高于正常孕妇,而siRNA干预能通过下调lncRNA-MALAT1的表达,抑制炎症发生和GDM胎盘滋养细胞的增殖、侵袭和迁移,而这可能是通过调节TGF- β /NF- κ B信号通路来实现的。李丽等^[38]通过实时定量PCR(qRT-PCR)技术检测发现,重度GDM孕妇组的血清lncRNA MALAT1表达水平明显低于正常孕妇组。GDM孕妇组血清lncRNA MALAT1表达水平与孕妇分娩时BMI、空腹血糖显著呈负相关;重度GDM组孕妇的羊水过多、早产、巨大儿发生数及总不良妊娠结局发生数均显著高于轻度GDM组和正常孕妇组;提示lncRNA MALAT1减少可能是机体抵抗高血糖的保护反应。ZHANG^[39]研究表明,与正常孕妇相比,GDM孕妇血清和胎盘绒毛组织中lncRNA MEG3的表达水平显著升高,用双荧光素酶报告发现lncRNA MEG3的直接靶点miR-345-3p在GDM孕妇中的表达显著降低;进一步分析表明,lncRNA MEG3的高表达除了诱导细胞凋亡外,还能显著抑制HTR-8/SVneo细胞活力,阻止细胞迁移和侵袭;相反,敲除lncRNA MEG3基因能显著提高HTR-8/SVneo细胞活力,促进细胞迁移/侵袭,减少细胞凋亡。提示,lncRNA MEG3可能通过调节人绒毛膜滋养层细胞生理功能参与GDM的发生和发展,而lncRNA-MEG3可能是GDM的潜在诊断和治疗靶点。同时,MEG8被证实在GDM中显著上调,并可以预测患者肾脏损伤情况。LU等^[40]研究表明,循环XLOC_014172和RP11-230G5.2可作为GDM患者巨大儿预后风险的新生物标志物。WANG等^[41]研究揭示,HTR-8/Svneo细胞中lncRNA PVT1的表达明显高于其他癌细胞和HUVEC,而GDM和PE胎盘中PVT1的表达水平明显低于正常胎盘,能显著抑制滋养细胞的侵袭性和增殖能力。进一步研究表明,

PVT1的过度表达促进了AKT磷酸化,显著增加了DEGs (GDPD3、ITGAV和ITGB8)的表达;敲除PVT1基因可显著降低AKT磷酸化并降低DEGs (GDPD3、ITGAV和ITGB8)的表达。FU等^[42]研究表明,lncRNAs、microRNAs (miRNAs)和基因可以形成lncRNA介导的前馈环(lnc-FFLs),而表达失调的lnc-FFLs可以与ceRNAs结合形成更复杂的模块,在调节GDM糖代谢失调中发挥着重要作用。HUANG等^[43]研究表明,在妊娠期喂养HFD的小鼠胎盘中,82个mRNAs和52个lncRNAs差异表达,而性腺脂肪组织中有202个mRNAs和120个lncRNAs差异表达,进一步通过GO分析和基因组通路分析表明,胎盘差异表达的mRNAs与细胞外基质相互作用、消化、黏附和代谢密切相关,而脂肪组织中差异表达的mRNAs则与代谢和胰岛素信号通路密切相关。

4 展望

随着人民生活水平的不断提高,高质高糖饮食摄入量的逐步增加,诸如妊娠期糖尿病等代谢系统疾病在我国的患病率逐年递增,而GDM的病因及致病机制尚未完全探明,因此,查明其具体分子机制和信号通路将有助于GDM的诊治和易感者的筛选。随着lncRNAs参与调控胰岛细胞功能的分子机制和信号通路的逐步揭示及研究的不断进展,越来越多的证据表明,lncRNAs广泛参与胰岛细胞增殖、迁移和凋亡等功能的调节,在维持胰岛细胞结构和功能的稳定中扮演着重要的角色,使得lncRNAs成为潜在的胰岛细胞功能调节的标志物,将可用于临床GDM等诸多代谢系统疾病的诊断、治疗和疗效评估。目前,关于lncRNAs参与调控肿瘤^[7]、心血管系统^[5-6]等疾病发生发展过程的机制研究已经比较详尽,然而关于lncRNAs通过影响胰岛细胞功能参与调控GDM发生的病理过程研究还有待进一步完善,这使得更加广泛和深入的研究GDM相关lncRNAs的上游调控因子以及下游靶基因,全面了解GDM发生和发展相关lncRNAs调控网络成为当前研究的热点。

尽管lncRNAs参与调控GDM发生发展过程中的分子作用机制及信号通路研究已取得一定的成效,然而lncRNAs最终研发成为临床上有效的诊疗GDM的生物分子标志物还面临着许多的困难。主要包括:①现有关于GDM与lncRNAs研究较多集中于GDM患者血清和组织中lncRNAs表达谱的差异,且受患病孕妇孕周等内在因素的影响,因此尚需更多更大样本量的统一患病孕妇孕周的分子机制研究;②GDM是一种特殊类型的糖尿病,病因及机制与糖尿病可能存在一定的相似性,但因怀孕前后饮食方式、结构和孕妇心理等诸多因素改变的影响,又存在一定的可变性,因此查明lncRNAs与GDM的相互作用,还需考虑孕

妇饮食和心理等因素的改变是否对GDM患者lncRNAs的差异表达存在一定影响。

综上所述,lncRNAs与GDM相互关系的研究为当前研究GDM的病因指明了方向,同时也增加了研究GDM分子调控机制的复杂性。lncRNAs为解释GDM发病机制提供了新的更多可及性,深入研究lncRNAs在GDM中的作用,无疑将为GDM的发病机理提供有益的见解,并产生新的分子靶点,最终可能在临床上取得突破。

参考文献

- [1] 谢幸, 苟文丽, 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 75-79.
- [2] 娜仁其木格, 李冬梅, 米林香, 等. 中国妊娠期糖尿病患病率的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(3): 280-285.
- [3] KAAJA R, RÖNNEMAA T. Gestational diabetes: pathogenesis and consequences to mother and offspring [J]. Rev Diabet Stud, 2008, 5(4): 194-202.
- [4] YAN Y, XU Z, LI Z, et al. An insight into the increasing role of LncRNAs in the pathogenesis of gliomas [J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 53.
- [5] LU Y, MENG X, WANG L, et al. Analysis of long non-coding RNA expression profiles identifies functional lncRNAs associated with the progression of acute coronary syndromes [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(2): 1376-1384.
- [6] ZHANG W, LI Y, WANG P. Long non-coding RNA-ROR aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Braz J Med Biol Res, 2018, 51(6): e6555.
- [7] ZHANG EB, HAN L, YIN DD, et al. c-Myc-induced, long, noncoding H19 affects cell proliferation and predicts a poor prognosis in patients with gastric cancer [J]. Med Oncol, 2014, 31(5): 914.
- [8] LIU DM, YU XX, WANG SY, et al. The gain and loss of long non-coding RNA associated-competing endogenous RNAs in prostate cancer [J]. Oncotarget, 2016, 7(35): 57228-57238.
- [9] SHI ZH, ZHAO C, LONG W, et al. Microarray expression profile analysis of long non-coding RNAs in umbilical cord plasma reveals their potential role in gestational diabetes-induced macrosomia [J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(2): 542-554.
- [10] SPIZZO R, ALMEIDA MI, COLOMBATTI A, et al. Long non-coding RNAs and cancer: a new frontier of translational research? [J]. Oncogene, 2012, 31(43): 4577-4587.
- [11] THORVALDSEN JL, DURAN KL, BARTOLOMEI MS. Deletion of the H19 differentially methylated domain results in loss of imprinted expression of H19 and Igf2 [J]. Genes Dev, 1998, 12(23): 3693-3702.
- [12] BONASIO R. The role of chromatin and epigenetics in the polyphenisms of ant castes [J]. Brief Funct Genomics, 2014, 13(3): 235-245.
- [13] MICHALIK KM, YOU X, MANAVSKI Y, et al. Long noncoding RNA MALAT1 regulates endothelial cell function and vessel growth [J]. Circ Res, 2014, 114(9): 1389-1397.
- [14] SINGH KK, MATKAR PN, MUHAMMAD S, et al. Investigation of novel LPS-induced differentially expressed long non-coding RNAs in endothelial cells [J]. Mol Cell Biochem, 2016, 421(1-2): 157-168.
- [15] OGURTSOVA K, FERNANDES JDDR, HUANG Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 128(128): 40-50.
- [16] MORÁN I, AKERMAN I, BUNT MVD, et al. Human β cell tran-

- scriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes [J]. *Cell Metab*, 2012, 16(4): 435-448.
- [17] NICA AC, ONGEN H, IRMINGER JC, et al. Cell-type, allelic, and genetic signatures in the human pancreatic beta cell transcriptome [J]. *Genome Res*, 2013, 23(9): 1554-1562.
- [18] BRAMSWIG NC, EVERETT LJ, SCHUG J, et al. Epigenomic plasticity enables human pancreatic α to β cell reprogramming [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(3): 1275-1284.
- [19] 阮玉婷. 2型糖尿病外周血 lncRNAs 表达谱改变与胰岛功能相关性的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [20] GONZALEZ-MORO I, OLAZAGOITIA-GARMENDIA A, COLLI ML, et al. The T1D-associated lncRNA lnc13 modulates human pancreatic β cell inflammation by allele-specific stabilization of STAT1 mRNA [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(16): 9022-9031.
- [21] AKERMAN I, TUZ D, BEUCHER A, et al. Human pancreatic β cell lncRNAs control cell-specific regulatory networks [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 400-411.
- [22] ZHU X, WU YB, ZHOU J, et al. Upregulation of lncRNA MEG3 promotes hepatic insulin resistance via increasing FoxO1 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 469(2): 319-325.
- [23] GAO Y, WU FJ, ZHOU JC, et al. The H19/let-7 double-negative feedback loop contributes to glucose metabolism in muscle cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(22): 13799-13811.
- [24] CUNNINGTON MS, KOREF MS, MAYOSI BM, et al. Chromosome 9p21 SNPs associated with multiple disease phenotypes correlate with ANRIL expression [J]. *PLoS Genet*, 2010, 6(4): e1000899.
- [25] QIU GZ, TIAN W, FU HT, et al. Long noncoding RNA-MEG3 is involved in diabetes mellitus-related microvascular dysfunction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(1): 135-141.
- [26] THOMAS AA, FENG B, CHAKRABARTI S. ANRIL regulates production of extracellular matrix proteins and vasoactive factors in diabetic complications [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 314(3): E191-E200.
- [27] GAO JJ, WANG WS, WANG FL, et al. lncRNA-NR_033515 promotes proliferation, fibrogenesis and epithelial-to-mesenchymal transition by targeting miR-743b-5p in diabetic nephropathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 543-552.
- [28] PAN TT, DHANASEKARAN A, BAI XW, et al. Genome-wide differential expression profiling of lncRNAs and mRNAs associated with early diabetic cardiomyopathy [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15345.
- [29] CAO MK, ZHANG L, LIN Y, et al. Differential mRNA and long non-coding RNA expression profiles in umbilical cord blood exosomes from gestational diabetes mellitus patients [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(11): 2005-2016.
- [30] SI XX, ZANG RC, ZHANG E, et al. lncRNA H19 confers chemoresistance in ER α -positive breast cancer through epigenetic silencing of the pro-apoptotic gene BIK [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 81452-81462.
- [31] SU R, WANG C, FENG H, et al. Alteration in expression and methylation of IGF2/H19 in placenta and umbilical cord blood are associated with macrosomia exposed to intrauterine hyperglycemia [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): 81452-81462.
- [32] YAN L, ZHOU J, GAO Y, et al. Regulation of tumor cell migration and invasion by the H19/let-7 axis is antagonized by metformin-induced DNA methylation [J]. *Oncogene*, 2015, 34(23): 3076-3084.
- [33] SU R, WANG C, FENG H, et al. Alteration in expression and methylation of IGF2/H19 in placenta and umbilical cord blood are associated with macrosomia exposed to intrauterine hyperglycemia [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148399.
- [34] LAROCCA J, BINDER AM, MCEL RATH TF, et al. The impact of first trimester phthalate and phenol exposure on IGF2/H19 genomic imprinting and birth outcomes [J]. *Environ Res*, 2014, 133: 396-406.
- [35] ZHANG Y, WU H, WANG F, et al. Long non-coding RNA MALAT1 expression in patients with gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 140(2): 164-169.
- [36] MIHAILIDOU C, PAPA VASSILIOU G, KIARIS H. A crosstalk between p21 and UPR-induced transcription factor C/EBP homologous protein (CHOP) linked to type 2 diabetes [J]. *Biochimie*, 2014, 99: 19-27.
- [37] ZHANG Y, QU L, NI H, et al. Expression and function of lncRNA MALAT1 in gestational diabetes mellitus [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(8): 903-910.
- [38] 李丽, 刘素新, 霍琰, 等. lncRNA MALAT1 在妊娠期糖尿病孕妇血清中的表达水平及临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(6): 1264-1267.
- [39] ZHANG HL. Mechanism associated with aberrant lncRNA MEG3 expression in gestational diabetes mellitus [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5): 3699-3706.
- [40] LU JF, WU JB, ZHAO ZY, et al. Circulating lncRNA serve as fingerprint for gestational diabetes mellitus associated with risk of macrosomia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(3): 1012-1018.
- [41] WANG QH, LU X, LI CY, et al. Down-regulated long non-coding RNA PVT1 contributes to gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia via regulation of human trophoblast cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 120: 109501.
- [42] FU XL, CONG HF, ZHAO SY, et al. Construction of glycometabolism- and hormone-related lncRNA-mediated feedforward loop networks reveals global patterns of lncRNAs and drug repurposing in gestational diabetes [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 93.
- [43] HUANG C, HUANG BB, NIU JM, et al. Global mRNA and long non-coding RNA expression in the placenta and white adipose tissue of mice fed a high-fat diet during pregnancy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(6): 2260-2271.

(收稿日期: 2020-12-23)