

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.03.023

综述

从 LncRNA 探讨糖尿病及并发症发病机制 与中医药干预研究进展

周吉,周伟秀,祝然然,王子晨综述 阴永辉,王海燕审校

基金项目: 国家自然科学基金(81503572); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2021MH088)

作者单位: 266121 山东省青岛市第八人民医院内分泌科(周吉、周伟秀、王海燕); 250014 济南, 山东中医药大学附属

医院内分泌科(祝然然、阴永辉); 271100 济南市中西医结合医院内分泌科(王子晨)

通信作者: 王海燕, E-mail: zj2469948965@126.com



【摘要】 糖尿病是临床常见的慢性代谢性疾病,长链非编码 RNA(LncRNA) 在糖尿病及其并发症发生发展中发挥了重要作用,是目前研究的热点机制之一。文章对多种 LncRNA 通过介导炎症反应、氧化应激、自噬、纤维化、内质网应激、细胞增殖及凋亡、铁死亡等病理过程影响糖尿病及其并发症进展进行综述,总结目前单味中药及中成药通过调控 LncRNA 改善糖尿病及其并发症的研究进展,以期期为中药新药研发提供新的作用靶点,为糖尿病及并发症防治提供思路。

【关键词】 糖尿病; 糖尿病并发症; 长链非编码 RNA; 中医药; 机制; 研究进展

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A

Exploring the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications from LncRNA and the progress of Chinese medicine intervention research Zhou Ji*, Zhou Weixiu, Zhu Ranran, Wang Zichen, Yin Yonghui, Wang Haiyan.* Department of Endocrinology, Qingdao Eighth People's Hospital, Shandong Province, Qingdao 266121, China

Funding program: National Natural Youth Science Foundation of China (81503572); Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2021MH088)

Corresponding author: Wang Haiyan, E-mail: zj2469948965@126.com

【Abstract】 Diabetes mellitus is a common chronic metabolic disease in clinic, and long-chain non-coding RNAs (LncRNAs) play an important role in the occurrence and development of diabetes mellitus and its complications, and it is one of the hot mechanisms of the current research. In this article, we review the effects of various LncRNAs on the progression of diabetes mellitus and its complications by mediating pathological processes such as inflammatory response, oxidative stress, autophagy, fibrosis, endoplasmic reticulum stress, cell proliferation and apoptosis, and iron death, etc. We summarize the current progress of research on the improvement of diabetes mellitus and its complications through the modulation of LncRNAs by single-flavored traditional Chinese medicines (TCMs) and proprietary Chinese medicine (pCms) with the aim of providing new targets for the R&D of TCM new drugs and providing ideas for the prevention and treatment of diabetes mellitus and its complications. We hope to provide new targets for the research and development of new Chinese medicines and ideas for the prevention and treatment of diabetes mellitus and its complications.

【Key words】 Diabetes mellitus; Diabetic complications; Long chain non-coding RNA; Traditional Chinese medicine; Mechanism; Research progress

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种由环境与遗传介导的,以高血糖为特征的慢性代谢性疾病,主要包括1型糖尿病、2型糖尿病(T2DM)、妊娠糖尿病及特殊类型糖尿病,其发病机制主要有胰岛β细胞分泌功能下降、胰岛素抵抗或缺乏等,糖尿病发病机制复杂,主要涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡、内质网应激、线粒体损伤、DNA甲基化等。流行病学调查数据显示,截至2021年我国糖尿病患者人数已达到1.4亿^[1],糖尿病并发症主要包括微血管及大血管病变,严重威胁人类生命健康,已成为导致人类死亡的主要慢性病之一。近些年来,随着

基因组学的不断发展,对长链非编码RNA(LncRNA)研究越来越丰富与深入,越来越多不同种类的LncRNA被证实参与了糖尿病及其并发症的发生发展,文章就LncRNA参与糖尿病及其并发症防治现状和中医药干预进行综述,指出不足并展望,以期期为读者提供临床与科研思路。

1 LncRNA 概述

非编码RNA(ncRNA)是指没有或有较低蛋白质翻译功能的一类RNA,包括微小RNA(miRNA)、环状RNA(CircRNA)及LncRNA^[2],ncRNA虽然没有编码蛋白质的能力,但在生理和病

理过程中 ncRNA 具有一定潜在作用,其中 LncRNA 发现较晚,虽然其生物学功能尚未完全探明,但随着高通量基因测序技术不断发展,LncRNA 已成为目前研究疾病发生的热点机制之一。

LncRNA 指长度大于 200 的核苷酸序列,在 RNA 聚合酶 II 转录下,多在 5' 末端被 7-甲基鸟苷加帽,3' 末端形成多聚腺苷酸化,广泛存在于细胞质和细胞核,其不直接参与基因编码和蛋白质合成,但能从多个层面调控基因表达、调节蛋白质功能以及参与信号转导与机体代谢、免疫等过程^[3-4],在人体起着关键的调节作用,LncRNA 大体分为五类:包括正义、反义、双向、基因内及基因间 LncRNA^[5]。作为目前的热点机制,LncRNA 被证实与肿瘤、糖尿病、高血压、心脑血管病发生密切相关,尤其在糖尿病及并发症方面均有涉及,这也为疾病发生机制提供了更多的标志物和靶点。

2 LncRNA 参与介导糖尿病

随着基因测序技术的不断发展,lncRNA 在糖尿病领域的研究越来越丰富,越来越多研究证实了两者的相关性^[6],LncRNA 在调节 T2DM 胰岛功能、外周葡萄糖稳态及脂代谢等机制中发挥一定作用^[7-8]。近年在 lncRNA 位点中鉴定出诸多 T2DM 相关的单核苷酸多态性位点,这些位点与 β 细胞功能具有相关性。LncRNA 能调节 β 细胞特异性转录因子表达,LncRNA 敲低或过表达会影响其他关键基因表达和翻译途径而影响生物活性,显示出其高度的组织特异性。

2.1 MALAT1 LncRNA 转移相关性肺腺癌转录本 1 (LncRNA MALAT1) 是一种在肿瘤发生与转移中研究较多的 LncRNA,糖尿病患者额外增加的肿瘤罹患风险与高糖诱导的 MALAT1 过表达相关。MALAT1 单核苷酸多态性使国内汉族人群 T2DM 风险增加^[9]。在 DM 患者中 MALAT1 表达水平明显升高,并且 MALAT1 的高表达参与 T2DM 进展^[10]。研究发现^[11],在高糖条件下,巨噬细胞来源外泌体中 MALAT1 表达增加,从而抑制巨噬细胞抵抗素表达,巨噬细胞吞噬异常,导致异常的血管细胞凋亡,最终加速 DM 及血管病变进展。另外,在肝星状细胞中,高糖促进沉默调节蛋白 1 (SIRT1) 表达激活转化生长因子 β (TGF- β),肝星状细胞向成纤维细胞转变,促进肝纤维化^[12],肝糖原合成与分解异常,加重 DM。

2.2 Reg1cp 再生胰岛衍生 1cp (Reg1cp) 能介导胰岛功能损害,Reg1cp 基因突变后,会导致胰岛素分泌受损以及胰岛素抵抗增加,介导 T2DM 发病。Guo 等^[13]将具有胰岛 β 细胞特异性突变 Reg1cp 基因敲入到小鼠体内, β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗加重,这与聚嘧啶束结合蛋白 1 (PTBP1) 在 β 细胞中的磷酸化及脂联素受体被抑制相关,PTBP1 及脂联素途径通过抑制胰岛素分泌加重胰岛素抵抗,介导 T2DM 发生。

2.3 Kcnq1ot1 lncRNA KCNQ1 重叠转录物 1 (Kcnq1ot1) 是一个位于 KCNQ1 位点上的长链非编码 RNA 基因,参与细胞增殖、迁移、上皮间质转化、凋亡、自噬和炎症反应过程,在胰腺中含量较高。多个研究发现^[14],Kcnq1ot1 在 db/db 模型小鼠和高糖 (HG) 培养的人肾小球系膜细胞及 T2DM 患者血清中均显著过表达。通过敲低 Kcnq1ot1 可改善胰岛素分泌,增加 β 细胞数目,并且能够抑制细胞增殖、细胞外基质积累、炎症反应和氧化应激。

3 LncRNA 参与介导糖尿病并发症

3.1 LncRNA 参与介导糖尿病肾脏病 糖尿病肾脏病 (DKD) 是 DM 临床常见且难治的慢性微血管并发症,预估到 2045 年全球 DKD 患者达到 7 亿人^[15-16],严重威胁着 DKD 患者的生命健康。近年来,大量实验证实,氧化应激、炎症反应、细胞自噬、线粒体功能障碍、内质网应激、表观遗传学等机制与 DKD 的发生密切相关,但 DKD 的发病机制仍然难以明晰。多种 LncRNA 表达改变参与了 DKD 的发生发展,在调节染色质功能、改变细胞质 mRNAs 的稳定性和翻译,以及干扰相关信号通路等方面影响着 DKD 病理生理变化^[17]。

3.1.1 H19: LncRNA H19 是长链非编码 RNA 家族的重要成员,作为最早被鉴定和表征的 lncRNA 之一,能够调控相关蛋白介导 DKD^[18]。H19 可以通过特定的 miRNA 的碱基配对和螯合而作为竞争性内源 RNA 发挥作用。Shi 等^[19]发现在 DKD 肾纤维化小鼠血清中 H19 表达显著上调,提出 H19 或许间接导致肾脏纤维化的发生。另有学者发现^[20],过表达的 H19 能够抑制 DKD 足细胞凋亡,促进 DKD 足细胞增殖、侵袭、迁移等行为,H19 过表达通过靶向调控细胞凋亡相关蛋白及细胞自噬相关蛋白而对 DKD 足细胞起到保护作用。

3.1.2 TUG1: LncRNA 牛磺酸上调基因 1 (TUG1) 位于人类 22q12.2 染色体,与肿瘤发生及细胞代谢相关,在健康者、T2DM 及早期 DKD 患者中血清 TUG1 水平依次升高,与糖化血红蛋白、肾小球滤过率、血肌酐、血尿素氮、血脂及尿蛋白排泄率等指标呈正相关^[21]。研究指出^[22],高表达的 TUG1 可改善内质网应激,缓解高糖诱导的肾上皮细胞损伤。高糖下调 TUG1,内质网应激-C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 升高,诱导 DKD 足细胞凋亡^[23]。Wang 等^[24]发现,DKD 小鼠肾组织及 DM 大鼠肾小管导管上皮 (NRK-52E) 细胞中 TUG1 水平降低,TUG1 过表达通过靶向促进组织金属蛋白酶抑制因子 3 的表达,从而抑制高糖刺激 NRK-52E 细胞的纤维化和 DKD 小鼠的肾纤维化。

3.2 LncRNA 参与介导糖尿病周围神经病变 糖尿病周围神经病变 (DPN) 是 DM 常见的慢性并发症之一,主要表现为肢体的对称性感觉障碍、麻木、发凉、疼痛等,给患者带来较大痛苦。LncRNA 通过参与调节表观遗传、转录和转录后水平的基因表达而影响 DPN 进程^[25]。研究发现^[26],DPN 患者外周血单核细胞中 LncRNA 显著上调,可见 LncRNA 与 DPN 发生发展关系密切。

3.2.1 NEAT1: NEAT1 是在哺乳动物细胞核中高度丰富表达的 LncRNA,参与介导 DPN,Hassani 等^[27]发现,DPN 患者的外周血单个细胞核中 NEAT1 和重链结合蛋白基因表达水平显著升高,是调控 DPN 的途径之一。

3.2.2 UC. 25 + : p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 磷酸化介导 DPN 发生。Wu 等^[28]发现通过上调 DPN 大鼠脊髓 UC. 25 + ,可以激活转录激活因子 1 (STAT1),降低脊髓小胶质细胞 P2Y14 受体的表达,减少炎症反应因子的释放,降低 p38 MAPK 的磷酸化,达到改善 DPN 的目的。

3.3 LncRNA 参与介导糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变 (DR) 是 DM 高发病率的严重微血管并发症,可产生不可逆的视力损害,是导致失明的主要原因之一。其发生机制包括炎症

反应、细胞凋亡、血管功能障碍和神经血管单元功能障碍等。LncRNA 高甲基化会影响 DR 进程,作为生物标志物或治疗靶点,LncRNA 非常具有潜力。大量的研究证实^[29],LncRNA 如 H19、HIF1A-AS1、ZNRD1-AS1、XIST 等作为 DR 标志物的可行性。

3.3.1 TUG1: TUG1 对 DR 发挥促进作用。成纤维细胞生长因子受体 2(FGFR2) 激活导致血管纤维化是引起 DR 重要机制之一,研究发现^[30],高表达 TUG1 损伤人视网膜微血管内皮细胞,抑制 TUG1 可降低 HG 诱导的人视网膜微血管内皮细胞的增殖、迁移和血管生成。这与抑制 FGFR2 过度活化相关。

3.3.2 FLG-AS1: 丝聚蛋白反义 RNA 1(FLG-AS1) 是近年被发现的 LncRNA,参与肥胖、T2DM、口腔癌、宫颈癌的发生。Luo 等^[31]发现在 DR 中 FLG-AS1 水平下降,FLG-AS1 过表达慢病毒载体干预 DR 视网膜上皮细胞,可降低丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)、IL-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,改善炎症反应、氧化应激和凋亡,减轻 DR 损伤。

3.4 LncRNA 参与介导糖尿病心肌病 糖尿病心肌病(DCM)是指长期高血糖导致心室肥厚、纤维化、细胞坏死甚至舒张功能障碍的特异性心肌病,是 DM 严重并发症之一。DCM 与糖脂代谢紊乱、心脏胰岛素信号受损、晚期糖基化终末产物积累、炎症反应、自噬、氧化应激等机制相关,具体分子机制仍不清楚。大量证据表明^[32],lncRNA 在 DCM 发病机制中起着关键作用,LncRNA 参与 DCM 可能与调节心肌纤维化、细胞凋亡、心肌肥大、炎症反应、氧化应激、糖脂代谢和胰岛素抵抗相关。

3.4.1 MALAT1: MALAT1 参与 DM 多个并发症,心肌细胞焦亡是 DCM 重要机制之一,Shi 等^[33]在 HG 诱导的 H9C2 心肌细胞和原代心肌细胞中发现两者 MALAT1 表达活跃,且 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)水平升高,心肌细胞焦亡加重,可见抑制 MALAT1 可以缓解细胞焦亡状态。

3.4.2 GASS: 生长停滞特异性转录本 5(GASS)是调控哺乳动物细胞凋亡和生长的一种 lncRNA,在人类各种组织和器官中广泛表达,研究指出^[34],GASS 与 T2DM 患者心血管病的发生有关。Zhu 等^[35]发现,GASS 在体外和体内 DCM 中均显著上调,而 GASS 的敲低有效减轻了心肌纤维化,抑制了高糖诱导的心肌细胞损伤,抑制 GASS 或许是缓解 DCM 的重要途径之一。

3.5 LncRNA 参与介导糖尿病脑血管病 糖尿病脑血管病(DCD)是指以高血糖为发病基础的一系列脑血管病变,包括脑动脉粥样硬化、急性脑血管病和无症状卒中等,是临床 DM 较为严重的并发症之一,具有病死率、致残率、复发率均较高的特征。DCD 发病机制复杂,至今仍阐述不清,近年,由 lncRNA 介导的 DCD 机制研究成为热点。

3.5.1 Meg3: Meg3 作为一种抑癌基因被广泛研究,被认为是调节缺血性脑卒中的重要介质。Chen 等^[36]发现,在大鼠脑微血管内皮细胞(RBMVECs)建立的体外 DM 脑缺血性损伤模型中,Meg3 水平增加,p53 激活,磷脂过氧化氢谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)水平降低,过氧化促进了 RBMVEC 由高糖再灌注诱导的细胞铁死亡进程,从而诱发脑血管病。

3.5.2 FENDRR: FENDRR 是一类新发现的抑癌 LncRNA,在构建的 DM 脑缺血再灌注模型中,FENDRR 水平显著升高,Wang

等^[37]发现在 DCD 中 FENDRR 促进 NLR 家族卡蛋白 4(NLRC4)炎症反应复合物和焦亡介导的炎症反应因子增加,E3 泛素连接酶受到抑制,NLRC4 蛋白的泛素化和降解减少,影响细胞焦亡,抑制 FENDRR 或将成为缓解 DCD 的重要机制。

3.6 LncRNA 参与介导糖尿病胃肠病变 糖尿病胃肠病变(DGID)是 DM 常见的慢性并发症之一,长期高糖状态导致胃肠道系统的动力和功能异常,常出现便秘、腹胀、腹泻、呕吐等表现。DGID 包括食管病变、糖尿病胃轻瘫(DGP)、肠道病变,病理机制主要有自主神经功能紊乱、高血糖、胃肠道激素分泌失常、胃肠道生物力学重构等,目前,LncRNA 在 DGID 中的作用机制研究较少,但仍有涉猎。

MALAT1 能加速 DGP 进展,DGP 中 MALAT1 的表达上调^[38]。DGP 病理机制主要涉及胃平滑肌细胞增殖、凋亡等过程。DGP 胃平滑肌细胞中的 MALAT1 过表达可以增加 α 平滑肌肌动蛋白和骨骼肌慢肌纤维肌球蛋白重链的表达,降低细胞活力,抑制人胃平滑肌细胞中细胞迁移的潜力并诱导细胞凋亡。研究发现^[39],DGP 模型小鼠的胃组织及 HG 条件下培养的人胃平滑肌细胞中 MALAT1 上升,而体外敲除 MALAT1 影响了人胃平滑肌细胞的活力、增殖和迁移,并促进了人胃平滑肌细胞在 HG 条件下的表型转换。

4 中医药干预 LncRNA 防治糖尿病及其并发症

糖尿病属祖国医学“消渴、脾瘕”等范畴,饮食、环境、情志、体质因素等是导致消渴发生的基本因素,阴虚为本、燥热为标是消渴基本病理机制,治疗上多益气养阴,兼顾健脾、补肾、祛痰、活血、清热等。中医药在糖尿病及并发症防治方面具有独特的优势,随着 LncRNA 在糖尿病领域研究逐渐丰富,由中医药干预 LncRNA 介导的糖尿病及其并发症研究不断深入。

4.1 单味中药

4.1.1 藏红花: 藏红花具有活血化瘀、散郁开结的功效,有效成分有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、神经保护等多种作用,NEAT1 能调控细胞增殖诱导 DNP 发生,Chen 等^[40]发现,藏红花素能够靶向抑制 NEAT1,缓解高糖诱导的人视网膜微血管内皮细胞增殖、迁移和血管生成,对 DR 起到保护作用。

4.1.2 黄芪: 黄芪被《神农本草经》列为上品,有补气健脾,升阳举陷,固表止汗,利水消肿,生津养血,行滞通痹,托毒排脓,敛疮生肌等多个功效,现代药理研究指出,黄芪有效成分通过调节糖脂代谢、改善氧化应激、抗炎、抑制凋亡、改善循环、抗纤维化等起到疾病防治的作用^[41]。Lei 等^[42]研究发现,黄芪甲苷通过抑制 DKD 大鼠 TUG1 表达,从而使 DKD 蛋白尿水平下降。TUG1 过表达会促进 TRAF5 蛋白降解从而引起足细胞凋亡,损伤肾脏,导致大量蛋白尿,黄芪甲苷通过抑制 TUG1 起保护肾脏的作用。

4.2 中药方剂

4.2.1 益肾颗粒: 益肾颗粒主要由黄芪、太子参、生地、山萸肉、茯苓、泽泻、当归等药物组成,具有益气养阴活血之效,临床应用广泛,杜华等^[43]发现,益肾颗粒上调 DKD 小鼠 MALAT1 表达,从而增加了其介导的自噬反应,细胞凋亡减少,肾足细胞得到保护,慢性肾脏病进展得到缓解。

4.2.2 芪黄益肾颗粒: 芪黄益肾颗粒具有益气养阴、利湿活血

之功,由黄芪、太子参、生地黄、山茱萸、茯苓、泽泻、丹参等组成。足细胞损伤是导致 DKD 不可逆损伤的重要病理改变,Wnt1/ β -catenin 是导致足细胞发生上皮间质转化,保护足细胞的重要通路,宋锦华^[44]发现,芪黄益肾颗粒可显著缓解 DKD 小鼠足细胞损伤,这与 MALAT1 表达水平下降,下调 Wnt1/ β -catenin 信号转导通路相关。

4.2.3 尿毒清颗粒:目前,尿毒清颗粒临床广泛应用于 DKD 患者,由大黄、桑白皮、黄芪、白芍、茯苓、丹参等药物组成,全方共奏“健脾利湿、活血化瘀、清热解暑”功效,尿毒清颗粒可显著提高 DKD 患者抗氧化能力,改善肾炎性反应,降低肌酐及尿蛋白。俞华等^[45]应用尿毒清颗粒干预后测定 KCNQ1OT1、Malat1 的水平均下降,而 DKD 的抗氧化能力、炎症反应、血糖水平和肾功能以及临床症状均改善,这与 KCNQ1OT1、Malat1 表达下降相关。

4.2.4 黄芪三七合剂:黄芪三七合剂以黄芪、三七、当归、昆布、怀牛膝组成,对于气虚血瘀型 DKD 临床效果显著,可以明显改善 DKD 患者肾功能。肾小球炎性反应浸润是 DKD 发生机制之一,林晓等^[46]实验发现,黄芪三七合剂干预可降低 DKD 小鼠体内 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、CRP、NF- κ B 的水平,黄芪三七合剂通过下调 Arid2-IR 抑制 NF- κ B 从而抑制炎症反应保护肾脏。

4.2.5 糖肾方:糖肾方有益气养阴、活血通络之效,由黄芪、生地黄、山茱萸、卫矛、三七、熟地黄、枳壳共七味药组成,氧化应激是糖尿病肾损伤的重要病理机制^[47],MEG3 低表达可激活 Nrf2 提高机体抗氧化作用。实验研究发现^[48],MEG3 过表达加重 HK2 细胞增殖并诱导细胞凋亡,糖肾方干预后,MEG3 受到抑制,TGF- β ₁、Nrf2 信号通路均得到改善。

5 小结与展望

LncRNA 是低翻译或没有翻译功能但参与疾病发生发展的一类 RNA,在疾病发生发展过程中具有重要意义,是 DM 重要的治疗靶点和生物标志物,中医药干预可以通过调控 LncRNA 影响下游靶蛋白,改善 DM。目前对于 LncRNA 的研究只是基因生物学中的冰山一角,绝大多数 LncRNA 的功能尚未完全可知,从 LncRNA 角度探讨防治 DM 的临床及动物实验较少,尤其在中医中药干预 LncRNA 机制研究尚未深入。接下来需要继续深入以下两方面的研究:一方面,通过基因技术开展 LncRNA 基因多态性研究,探索 ncRNA 之间的相互调节及串扰,从基因层面探索与蛋白、分子层面联系,深入研究 LncRNA 作用机制;另一方面,通过开展中药单药、药对及组方干预 LncRNA 防治 DM 及并发症研究,探索 DM 防治新成分、新靶点、新机制。

参考文献

[1] 高明妃,胡如英,胡崇高.中国糖尿病死亡流行特征研究进展[J].预防医学,2022,34(7):692-695. DOI: 10.19485/j.cnki.issn2096-5087.2022.07.009.

[2] 纪志豪,张曦,余云生.ncRNA 在心肌细胞增殖中的作用的研究进展[J].东南大学学报:医学版,2022,41(4):569-573.

[3] 贾刚刚,吴承骏,卢利霞,等.长链非编码 RNA 在肝纤维化发生发展中的作用研究进展[J].山东医药,2022,62(24):102-106.

[4] 王丽萍,周东杰,金鑫,等.长链非编码 RNA 在肝细胞肝癌中的研究进展[J].实用临床医药杂志,2022,26(12):131-134.

[5] 张媛,徐明国.长链非编码 RNA 与心血管疾病关系的研究进展

[J].海南医学,2021,32(13):1731-1734.

[6] Ma Q, Wang L, Wang Z, et al. Long non-coding RNA screening and identification of potential biomarkers for type 2 diabetes [J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(4): e24280. DOI: 10.1002/jcla.24280.

[7] 王君佩,杨吉春.长非编码 RNA 与糖尿病及其并发症[J].生理科学进展,2020,51(1):1-7. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2020.01.001.

[8] Feng SD, Yang JH, Yao CH, et al. Potential regulatory mechanisms of lncRNA in diabetes and its complications [J]. Biochem Cell Biol, 2017, 95(3): 361-367. DOI: 10.1139/bcb-2016-0110.

[9] Chang WW, Zhang L, Wen LY, et al. Association of tag single nucleotide polymorphisms (SNPs) at lncRNA MALAT1 with type 2 diabetes mellitus susceptibility in the Chinese Han population: A case-control study [J]. Gene, 2023, 851: 147008. DOI: 10.1016/j.gene.2022.147008.

[10] 杨大为,黄庆,周连吉,等.LncRNA MALAT1 在 2 型糖尿病患者中的表达及临床意义[J].中国老年学杂志,2022,42(1):15-18. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.01.004.

[11] Shyu KG, Wang BW, Fang WJ, et al. Exosomal MALAT1 derived from high glucose-treated macrophages up-regulates resistin expression via miR-150-5p downregulation [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1095. DOI: 10.3390/ijms23031095.

[12] 吴玉婷,徐利芬,杨宇石,等.lncRNA-MALAT1 通过调节 SIRT1 介导的肝星状细胞活化调控 2 型糖尿病并发肝纤维化的机制研究[J].中国免疫学杂志,2022,38(17):2054-2056,2063.

[13] Guo WH, Guo Q, Liu YL, et al. Mutated lncRNA increase the risk of type 2 diabetes by promoting β cell dysfunction and insulin resistance [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(10): 904. DOI: 10.1038/s41419-022-05348-w.

[14] Li Y, Chen Y, Liu Z, et al. Downregulation of Kcnq1ot1 attenuates β -cell proliferation and insulin secretion via the miR-15b-5p/Cnd1 and Cnd2 axis [J]. Acta Diabetol, 2022, 59(7): 885-899. DOI: 10.1007/s00592-022-01871-6.

[15] 周吉,张效丽,阴永辉.芪归药对干预气虚血瘀型糖尿病肾脏病患者血清 8-iso-PGF2 α 的临床研究[J].辽宁中医杂志,2021,48(2):81-85. DOI: 10.13192/j.issn.1000-4719.2021.02.023.

[16] 王子晨,周吉,辛颖倩,等.芪归药对治疗气虚血瘀型糖尿病肾病临床研究[J].山东中医杂志,2022,41(11):1171-1175. DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.11.005.

[17] Shoeib HM, Keshk WA, Al-Ghazaly GM, et al. Interplay between long non-coding RNA MALAT1 and pyroptosis in diabetic nephropathy patients [J]. Gene, 2023, 851: 146978. DOI: 10.1016/j.gene.2022.146978.

[18] 陈焯,王昱,喻海燕,等.糖尿病肾病患者血清 LncRNA H19、YKL-40 表达及临床意义[J].中国老年学杂志,2022,42(13):3225-3228.

[19] Shi S, Song L, Yu H, et al. Knockdown of LncRNA-H19 ameliorates kidney fibrosis in diabetic mice by suppressing miR-29a-Mediated endmt [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 586895. DOI: 10.3389/fphar.2020.586895.

[20] 徐静琳,韩颖敏,孔祥静,等.过表达 LncRNA H19 对糖尿病肾病足细胞生物学行为的影响及相关作用机制[J].中国现代医生,2021,59(17):29-33.

- [21] 樊小宝,张蓬杰,王晓明,等. 早期糖尿病肾病患者血清 lncRNA TUG1 表达及临床意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2021,22(11):982-984. DOI: 10.3969/j.issn.1009-587X.2021.11.012.
- [22] Wang S, Yi P, Wang N, et al. LncRNA TUG1/miR-29c-3p/SIRT1 axis regulates endoplasmic reticulum stress-mediated renal epithelial cells injury in diabetic nephropathy model in vitro [J]. PLoS One, 2021,16(6):e0252761. DOI: 10.1371/journal.pone.0252761.
- [23] Shen H, Ming Y, Xu C, et al. Deregulation of long noncoding RNA (TUG1) contributes to excessive podocytes apoptosis by activating endoplasmic reticulum stress in the development of diabetic nephropathy [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(9): 15123-15133. DOI: 10.1002/jcp.28153.
- [24] Wang F, Gao X, Zhang R, et al. LncRNA TUG1 ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting miR-21 to promote TIMP3-expression [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019,12(3):717-729.
- [25] Wu M, Feng Y, Shi X. Advances with long non-coding RNAs in diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 1429-1434. DOI: 10.2147/DMSO.S249232
- [26] Ashjari D, Karamali N, Rajabinejad M, et al. The axis of long non-coding RNA MALAT1/miR-1-3p/CXCR4 is dysregulated in patients with diabetic neuropathy [J]. Heliyon, 2022, 8(3): e09178. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09178.
- [27] Hassani SS, Karamali N, Rajabinejad M, et al. Dysregulation of long noncoding RNA NEAT1/miR-499a-5/BiP axis in patients with diabetic neuropathy [J]. Lab Med, 2023, 54(2): 160-165. DOI: 10.1093/labmed/lmac082.
- [28] Wu B, Zhou C, Xiao Z, et al. LncRNA-UC. 25 + shRNA alleviates P2Y14 receptor-mediated diabetic neuropathic pain via STAT1 [J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(9): 5504-5515. DOI: 10.1007/s12035-022-02925-0.
- [29] Luo CP, Chen J, Zou YL. Identification of lncRNAs associated with the pathogenesis of diabetic retinopathy: From sequencing analysis to validation via in vivo and in vitro experiments [J]. Comput Math Methods Med, 2022,2022: 1755945. DOI: 10.1155/2022/1755945.
- [30] Tian M, Yang J, Yan X, et al. Knockdown of lncRNA TUG1 alleviates diabetic retinal vascular dysfunction through regulating miR-524-5p/FGFR2 [J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 12661-12672. DOI: 10.1080/21655979.2022.2075306.
- [31] Luo R, Li L, Xiao F, et al. LncRNA FLG-AS1 mitigates diabetic retinopathy by regulating retinal epithelial cell inflammation, oxidative stress, and apoptosis via miR-380-3p/SOCS6 Axis [J]. Inflammation, 2022, 45(5): 1936-1949. DOI: 10.1007/s10753-022-01665-6.
- [32] 刘梦楠,黎子微,刘斌. lncRNA 在糖尿病心脏病中的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(1): 122-126. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.01.037.
- [33] Shi C, Wu L, Li L. LncRNA-MALAT1 regulates cardiomyocyte scorching in diabetic cardiomyopathy by targeting NLRP3 [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2022, 67(6): 213-219. DOI: 10.14715/cmb/2021.67.6.28.
- [34] 张伟,韩洁,孙茜,等. 血清 lncRNA GAS5 水平与 2 型糖尿病患者心血管疾病风险的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(6): 1060-1063,1067. DOI: 10.19930/j.cnki.jmdt.2022.06.036.
- [35] Zhu C, Zhang H, Wei D, et al. Silencing lncRNA GAS5 alleviates apoptosis and fibrosis in diabetic cardiomyopathy by targeting miR-26a/b-5p [J]. Acta Diabetol, 2021, 58(11): 1491-1501. DOI: 10.1007/s00592-021-01745-3.
- [36] Chen C, Huang Y, Xia P, et al. Long noncoding RNA Meg3 mediates ferroptosis induced by oxygen and glucose deprivation combined with hyperglycemia in rat brain microvascular endothelial cells, through modulating the p53/GPX4 axis [J]. Eur J Histochem, 2021, 65(3): 3224. DOI: 10.4081/ejh.2021.3224.
- [37] Wang LQ, Zheng YY, Zhou HJ, et al. LncRNA-Fendrr protects against the ubiquitination and degradation of NLRP4 protein through HERC2 to regulate the pyroptosis of microglia [J]. Mol Med, 2021, 27(1): 39. DOI: 10.1186/s10020-021-00299-y.
- [38] Gong Y, Zhu Y, Zhu B, et al. LncRNA MALAT1 is up-regulated in diabetic gastroparesis and involved in high-glucose-induced cellular processes in human gastric smooth muscle cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 496(2): 401-406. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.038.
- [39] Wang Y, Wang Y, Zhu B, et al. MALAT1: A pivotal lncRNA in the phenotypic switch of gastric smooth muscle cells via the targeting of the miR-449a/DLL1 axis in diabetic gastroparesis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 719581. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.038.
- [40] Chen Q, Xi X, Ma J, et al. The mechanism by which crocetin regulates the lncRNA NEAT1/miR-125b-5p/SOX7 molecular axis to inhibit high glucose-induced diabetic retinopathy [J]. Exp Eye Res, 2022, 222: 109157. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109157.
- [41] 周吉,王子晨,辛颖倩,等. 芪归药对干预气虚血瘀型 T2DM 大血管病变患者血清 MDA、GSH-Px 水平的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2879-2882. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2021.12.15.
- [42] Lei X, Zhang L, Li Z, et al. Astragaloside IV/lncRNA-TUG1/TRAF5 signaling pathway participates in podocyte apoptosis of diabetic nephropathy rats [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 2785-2793. DOI: 10.2147/DDDT.S166525.
- [43] 杜华,张宁,李珂珂,等. 益肾颗粒通过调控 lncRNA MALAT1 和 mTOR 介导的自噬改善糖尿病肾病机制研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2338-2343.
- [44] 宋锦华. lncRNA MALAT1 在 DKD 患者血清中的表达及芪黄益肾颗粒改善 DKD 的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [45] 俞华,梁从蝶,胡小华,等. 尿毒清颗粒辅助治疗早期糖尿病肾病对机体氧化/抗氧化平衡及血清 lncRNA KCNQ1OT1、lncRNA Malat1 的影响[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(24): 3334-3338. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.24.006.
- [46] 林晓,李健春,谭睿陟,等. 黄芪三七合剂通过调控 Arid2-IR/NF-κB 信号轴改善糖尿病肾病小鼠肾炎症反应[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 382-389.
- [47] 周吉,王子晨,阴永辉. 基于 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路探讨益气活血法防治糖尿病肾病[J]. 中医学报, 2022, 37(4): 742-750. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2022.04.139.
- [48] 周学锋. 糖肾方改善糖尿病肾脏纤维化和氧化应激损伤的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

(收稿日期: 2023 - 10 - 13)