综　述

LncRNAs在糖尿病及其并发症中的作用研究进展

杨沁之[1,2]　综述　罗　茂[1,2]　审校
西南医科大学：1.药学院药理系；2.药物研究中心（泸州　646000）

【摘　要】糖尿病（diabetes mellitus，DM）是一组由遗传和环境因素共同参与的临床综合征，可导致以高血糖为特征的慢性代谢性疾病的发生。另外长期的代谢紊乱等可导致眼、肾、心血管等多脏器组织损害，影响病人的生活质量，甚至导致死亡。长链非编码RNA（Long non-coding RNAs，LncRNAs）是一类非编码蛋白的RNA分子，其数量庞大、种类繁多，转录本长度超过200个碱基。最初这些LncRNAs被认为是“转录噪音”，然而随着microRNA、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。近年来，LncRNAs因其对多种分子途径的影响而深受重视。另外有研究证实LncRNAs在糖尿病的病理进程中起着关键的调节作用。本综述旨在探讨LncRNAs与糖尿病及其并发症的关系，为其今后疾病的研究和治疗提供理论依据。

【关键词】糖尿病；糖尿病并发症；LncRNAs
【中图分类号】R587.2　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.06.015

Research progress of LncRNAs in diabetes and diabetic complications

YANG Qinzhi[1,2] reviewing　*LUO Mao*[1,2] checking
1. *Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*; 2. *Drug Discovery Research Center, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China*

【**Abstract**】Diabetes mellitus (DM) is a group of clinical syndromes caused by the interaction of genetic and environmental factors, which can lead to the occurrence of chronic metabolic diseases characterized by hyperglycemia. Moreover, long-term metabolic disorders can lead to multiple organ tissue damage, such as eye, kidney and cardiovascular disease, affecting patients' quality of life and even death. Long non-coding RNAs (LncRNAs) are a class of RNA molecules that do not encode proteins featuring large number. The number of LncRNAs is huge, with transcripts over 200 nucleotides in length. LncRNAs were originally considered to be "transcriptional noise". However, with the gradual revelation of the roles of ncRNA molecules, such as microRNAs and small interfering RNAs (siRNAs), researchers have begun to pay renewed attention to their biological functions. LncRNAs have attracted much attention in recent years owing to their influence on a variety of molecular pathways. In addition, studies have confirmed that LncRNAs play a key regulatory role in the pathological process of diabetes. This review briefly summarized and discussed the relationship between LncRNAs and diabetes and its complications, so as to provide theoretical basis for the research and treatment of diabetes mellitus.

【**Key words**】Diabetes; Diabetic complications; LncRNAs

糖尿病是由于胰岛素分泌缺陷或生物作用受损所导致的血糖升高，可出现在生命的不同阶段，并导致多系统并发症。随着人类社会的进步及生活形式和饮食结构的改变，糖尿病病人数量急剧上升，成为全球增长最快的疾病之一[1]。据估计到2045年，18～99岁的糖尿病病人数量将达到6.93亿[2]。长链非编码RNA（Long non-coding RNAs，LncRNAs）是一类缺乏蛋白质翻译能力的RNA分子，由RNA聚合酶Ⅱ转录所得，具有数量多、种类多的特点。虽然与蛋白编码基因相比，LncRNAs的表达更低，但LncRNAs细胞特异性相对较高[3]。近些年来的研究表明，LncRNAs不仅能通过多种机制的相互作用参与表观遗传修饰因子的招募、转录和转录后调控、mRNA衰退的控制和转录因子的隔离等多种生物过程，并且在肿瘤、心脏病和糖尿病等疾病的病理进程中起着关键作用[4]。如今随着研究的深入，研究人员发现LncRNAs在糖尿病中功能异常，影响特定的LncRNAs的表达能调控糖尿病及其并发症的病理发展过程[5-7]。本文主要就LncRNAs在糖尿病及其并发症中的作用最新研究进展作一综述，以期为糖尿病及其并发症的研究和医治提供理论依据。

1　LncRNAs概述

LncRNAs是20世纪末期被发现的一类具有特定功能的调控RNA，广泛参与细胞代谢的各个领域。目

基金项目：国家自然科学基金（81800434）；四川省科技厅项目（2019YJ0487）；泸州市科技局项目（2021-RCM-113）
第一作者简介：杨沁之，硕士研究生。
通信作者：罗　茂，博士，研究员，硕导。E-mail: luomao20050908@163.com
引用本文：杨沁之，罗　茂.LncRNAs在糖尿病及其并发症中的作用研究进展[J].西南医科大学学报，2022，45（6）：539-544.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.06.015

前对LncRNAs的分类是基于它们的结构或大小、定位、功能以及与其他组件的相互作用。有研究表明，这些LncRNAs大多来自基因组的基因间、外显子或远端蛋白编码区等非保守区，在进化中更易发生快速的翻新[8-9]。依据基因组中LncRNAs所处的位置及背景，大致可将其分为正义LncRNAs、反义LncRNAs、双向LncRNAs、内含子LncRNAs和基因间LncRNAs五类[10]。

随着分子生物技术的持续发展，LncRNAs的效应机制逐渐浮出水面，越来越多的研究发现，LncRNAs可通过与DNA/RNA结合或与蛋白结合在多种生理、病理过程发挥重要作用，其中包括参与基因表达、基因组印迹、核与胞质间囊泡运输、RNA 编辑、翻译等过程的调控[11]。另外，LncRNAs具有顺式（cis-）或反式调节（trans-regulation），其顺式调节对临近基因发挥作用，而反式调节则对远离其转录位点的基因发挥作用。尽管目前对LncRNAs功能的了解还只是冰山一角，但是越来越多的证据显示其在X染色体失活、细胞周期调控、分化和凋亡等细胞生命进程中发挥着重要的作用[12]。近年来，LncRNAs在各种疾病的研究中获得了显著成就，并且在不同类型糖尿病中的关键调节作用也逐渐被广泛报道[13]。因此，对LncRNAs在糖尿病中的功能作用展开进一步的探索是非常有必要的。

2 LncRNAs在糖尿病相关代谢组织中的作用

在机体中，胰岛分泌胰岛素调节血糖浓度，肝脏和肌肉储存糖原，另外多余的葡萄糖则转化为脂肪而囤积起来。糖尿病分为1型糖尿病（type 1 diabetes，T1DM）、2型糖尿病（type 2 diabetes，T2DM）、妊娠期糖尿病及其他类型或称继发性糖尿病。虽然定义糖尿病表型的潜在原因极其复杂，但是过去几十年的研究主要集中在蛋白质编码基因上。LncRNAs作为近几年生物学领域的研究热点之一，正在成为控制代谢组织发育和功能的重要调控元件[14]。近年来研究表明，一些LncRNAs参与调控胰岛发育、肝脏代谢、肌肉再生和脂肪细胞分化，在葡萄糖和脂质代谢中发挥着重要作用，本文依据LncRNAs在不同代谢组织的作用，绘制了糖尿病代谢组织中LncRNAs的示意图[15-37]，见图1。下面就LncRNAs在关键代谢组织中的代谢稳态调控作用展开论述，见表1。

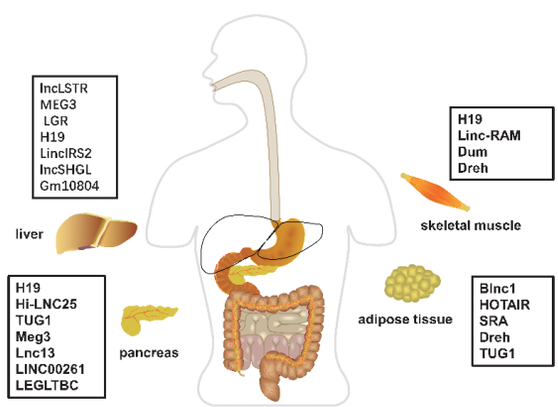


图1　糖尿病不同代谢组织中的LncRNAs

Figure 1　LncRNAs in different metabolic tissues of diabetes mellitus

表1　与糖尿病相关的LncRNAs

Table 1　LncRNAs associated with diabetes

组织/器官	LncRNAs	调控方向	功能	糖尿病类型	参考文献
胰岛	*H19*	下调	参与妊娠期糖尿病的遗传过程，导致胰岛结构和功能受损	妊娠期糖尿病	[15]
	HI-LNC25	下调	参与β细胞分化和成熟，正向调控GLIS3 mRNA	2型糖尿病	[16]
	TUG1	上调	其下调使体内外β细胞凋亡率增加，胰岛素分泌减少	1型糖尿病，2型糖尿病	[17]
	Lnc13	上调	Lnc13-PCBP2相互作用调节STAT1的稳定性，以等位基因特异性的方式维持β细胞的炎症	1型糖尿病	[19]
	LEGLTBC	下调	作为内源竞争性RNA，调节miR-34a/ sirt1介导的β细胞氧化应激和凋亡	2型糖尿病	[21]
肝脏	*MEG3*	上调	通过增加FoxO1的表达，抑制胰岛素刺激的糖原合成，从而增强肝脏胰岛素抵抗	2型糖尿病	[23]
	H19	下调	使胰岛素信号通路受损，并通过增加FoxO1的核定位，使糖异生功能受损	2型糖尿病	[25]
	LincIRS2	下调	由MAFG信号通路控制，导致血糖升高、胰岛素抵抗和异常的葡萄糖输出	2型糖尿病	[26]
	SHGL	下调	通过对hnRNPA1的调控减少肝脏Akt的磷酸化，抑制糖异生和脂肪生成基因的表达	2型糖尿病	[27]
	Gm10804	上调	通过调节肝脏糖脂代谢紊乱，从而促使肝脏脂质积累	糖尿病合并非酒精性脂肪肝	[28]
肌肉	*H19*	下调	H19/let-7双负反馈回路使胰岛素信号的暂时损伤，从而阻止肌细胞过度消耗葡萄糖	2型糖尿病	[29]
	Dreh	下调	促进葡萄糖转运	2型糖尿病	[32]
脂肪	*SRA*	上调	改善胰岛素刺激的脂肪细胞对葡萄糖的摄取	2型糖尿病	[35]
	Dreh	上调	其下调通过增加3T3-L1脂肪细胞中波形蛋白的表达来促进葡萄糖转运	2型糖尿病	[36]
	TUG1	上调	通过下调miR-204从而上调其靶向的SIRT1/AMPK/ACC信号通路，显著逆转糖尿病的发生	2型糖尿病	[37]

2.1 LncRNAs与胰岛

胰脏分为胰腺和胰岛两部分，同时具有内分泌和外分泌的功能。胰腺负责感知血液里葡萄糖水平，而胰岛β细胞分泌胰岛素，以刺激外周组织对葡萄糖的吸收。其中胰岛是研究人员了解糖尿病病理生理的重要中枢节点。在T1DM中，胰岛β细胞的丧失和胰岛素分泌不足促使血糖升高[38-39]；在T2DM中，高血糖由β细胞功能障碍和胰岛素抵抗引起[40]，而胰岛素抵抗时，机体将无法对正常胰岛素水平做出反馈。DING等[15]首先证明了LncRNAs具有对胰岛发育和功能调控的可能，其中*LncRNA H19*参与了妊娠期糖尿病的遗传过程，导致胰岛超微结构和功能受损。此外，MORÁN I等[16]通过对2型糖尿病患者胰腺β细胞的高通量测序，发现了具有组织特异性和动态调节的异常表达的LncRNAs。这些LncRNAs通常位于含有胰岛特异编码基因的胰岛特异染色质结构域附近，或者定位于糖尿病易感基因位点。其中*HI-LNC25*是一种在小鼠和人之间保守的β细胞特异性LncRNAs，它的下调导致GLIS3（一个重要的胰岛转录因子）的降低，提示其在胰岛β细胞中的功能重要性。YIN等[17]发现沉默LncRNA牛磺酸上调基因1（taurine-upregulated gene 1，*TUG1*）会诱导MIN6细胞和胰腺β细胞的凋亡，减少胰岛素的分泌，从而导致空腹血糖水平升高。同样，LncRNA母系印记基因3（maternally expressed gene 3，*Meg3*）也被证明可以调节胰岛素分泌和β细胞凋亡。在T1D和T2D小鼠模型[分别为非肥胖糖尿病（non-obese diabetic，NOD）和高血糖db/db小鼠]的胰岛中*Meg3*的表达下调，同时*ins2*、*Pdx1*和*Mafa*的水平显著降低[18]。Pdx-1是一种关键的β细胞转录因子，与胰岛素合成和β细胞特异性调控网络有关。除此之外，有研究报道LncRNAs在β细胞功能中的作用可能是普遍的[41]，对其进行深入探索可能有助于恢复糖尿病引起的代谢紊乱。

2.2 LncRNAs与肝脏

肝脏是许多代谢过程的场所，能同时利用和产生葡萄糖，对LncRNAs与肝脏关系的理解有利于进一步探究LncRNAs与糖尿病之间的联系。肝脏特异性甘油三酯调节因子（Lnc liver-specific triglyceride regulator，LncLSTR）是一种肝脏特异性LncRNA，调节全身脂质代谢，LI等[22]发现其水平降低对小鼠有显著的降脂作用，且与小鼠甘油三酯（triglycerides，TG）的清除增强有关。在此过程中，LncSTR与TDP-43结合形成复合体，通过调节Cyp8b1的活性改变影响法尼醇X受体（frnesoid X receptor，FXR）途径的胆汁酸水平，从而增强肝脏中甘油三酯的清除。因此，LncLSTR等肝脏富集的LncRNA可能为糖尿病高脂血症患者提供新的治疗策略。此外，有研究发现在高脂饮食（high-fat diet，HFD）小鼠、ob/ob小鼠和经棕榈酸盐、油酸盐或亚油酸盐处理的原代肝细胞中，肝脏*LncRNA MEG3*水平的升高与*G6pc*、*Pepck*、*FoxO1*表达的增加有关[23]。该实验最终使肝脏糖异生的增加以及肝细胞中受胰岛素刺激的糖原积累受损，其表现为肝胰岛素抵抗。然而，当干预高脂饮食和ob/ob小鼠的*MEG3*时，可显著减轻受损的糖耐量，提示*LncRNA MEG3*在肝脏中对葡萄糖的调控作用。另一种禁食诱导的LncRNA，肝脏葡萄糖激酶抑制因子（liver glucokinase repressor，LGR），可通过与hnRNPL相互作用抑制葡萄糖激酶活性，并抑制小鼠肝脏中糖原的储存[24]。GOYAL等[25]研究显示在db/db小鼠肝脏中，可调节肝脏的糖异生的*H19*水平明显降低。并且当人肝癌和原代肝细胞中的*H19*沉默时会增加糖异生基因的水平和肝脏葡萄糖产量。另外*H19*还与肝脏发育及其他肝病的进展有关。综上所述，糖尿病患者常有肝脏代谢功能障碍，因此有必要了解LncRNAs在肝脏病理中的作用机制。

2.3 LncRNAs与肌肉

在糖、脂代谢的过程中，肌肉细胞通过糖酵解增加对的血糖的利用，在葡萄糖代谢中同样起着重要作用。近年，GAO等[29]发现肌肉细胞的葡萄糖代谢与*H19/let-7*双负反馈回路密切相关。该研究发现*LncRNA-H19*在糖尿病受试者和小鼠骨骼肌的表达量明显下降，并且在损害胰岛素信号传导和降低葡萄糖摄取方面起着重要作用。此外LncRNAs也是参与肌肉分化和再生的重要调节因子。其中与MyoD活性相关的LncRNAs与肌原分化至关重要。据报道MyoD能至少诱导*Linc-RAM*和*Dum*两个LncRNAs的转录。其中*Linc-RAM*与*MyoD*结合，并共同与两个重要的核小体重构体BAF60c和BRG1等染色质修饰剂相互作用。在分化过程中，核糖核酸复合物以肌原基因为靶点，以适当协调基因表达[30]。*LncRNA-Dum*通过招募DNA甲基化蛋白，使其邻近基因发育多能性相关2（developmental pluripotency-associated 2，Dppa2）沉默，从而调控肌发生[31]。

2.4 LncRNAs与脂肪

在肝脏和肌肉中，葡萄糖分别会被储存为肝糖原和肌糖原，而更多的葡萄糖会在胰岛素的帮助下转化为脂肪囤积起来。此外脂肪细胞能产生具有关键代谢功能的关键脂肪因子。在肥胖患者中，巨噬细胞的聚集以及脂肪炎症增加可能导致胰岛素抵抗、T2D和代谢综合征。有研究通过高通量测序技术，发现大量的LncRNAs在脂肪细胞分化和成熟过程差异表达，足以证明LncRNAs在脂肪组织发育过程中的重要作用[42]。另外的研究同样发现*LncRNA-Blnc1*能与转录因子Ebf2相互作用以调节产热基因的调控程序，从而调节棕色脂肪细胞的发育[33]。与腹部脂肪相比，*LncRNA-*

*HOTAIR*在臀部脂肪细胞中差异表达，并在脂肪细胞分化中发挥作用[34]。LncRNAs对于脂肪的影响，除了参与脂肪分化，还可以影响动物的生理状态。类固醇受体RNA激活剂（steroid receptor RNA activator，SRA）是一种在脂肪组织中高表达的长链非编码RNA，能共同激活类固醇受体依赖报告基因的表达，促进脂肪生成。在构建小鼠模型中，SRA基因敲除显示出更强的胰岛素敏感性，并通过改善糖耐量抵抗饮食诱导的肥胖[35]。总之，探讨LncRNAs在脂肪组织中的作用关系，可能为糖尿病脂质代谢紊乱机制的研究提供新的思路。

3 LncRNA在糖尿病并发症中的作用

糖尿病的高血糖状态促进了微血管和大血管并发症的产生，从而导致糖尿病患者死亡率增加以及整体生活质量下降。糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）与视网膜病（diabetic retinopathy，DR）被并列为糖尿病性微小血管病变的代表，二者密切相关，往往在临床上见于同一个糖尿病的患者，使患者苦不堪言[43]。此外，据调查，70%的糖尿病患者死于心血管疾病（cardiovascular disease，CVD），糖尿病患者心血管疾病目前仍然是1型或2型糖尿病患者高发病率和死亡率的主要原因[44-45]。如前所述，LncRNAs除了参与糖尿病期间的主要代谢组织外，还与糖尿病并发症有关。因此，了解LncRNAs在糖尿病并发症中的作用机制对将来该病的防治有重要意义。

3.1 LncRNAs与糖尿病肾病

糖尿病肾病是糖尿病最有害的微血管并发症，也是终末期慢性肾病的主要病因。细胞外基质（extracellular matrix，ECM）的积聚，使多数肾细胞纤维化增加，是糖尿病肾病的一个主要特征[46]。近年研究发现，在肾脏多种细胞中高表达的LncRNA浆细胞瘤变体易位1（the plasmacytoma variant translocation1，PVT1）与这一进程有关。ALVAREZ等[47]通过RNA干扰技术敲除肾小球系膜细胞的*PVT1*基因，发现经高糖处理后的人系膜细胞中*PVT1*的表达显著上调；沉默*PVT1*后细胞外基质中的基因和蛋白水平显著降低，提示LncRNAs在糖尿病肾病中扮演着重要角色。另外研究发现特定的LncRNAs能干扰糖尿病肾病相关的炎症过程。*LncRNA-Gm4419*是一种调节NF-JB/NLRP3炎症小体活性的LncRNA，可与肾小球系膜细胞中的炎症因子相互作用；*Gm4419*敲除可降低细胞增殖并抑制其在高血糖状态下NF-κB的表达[48]，提示LncRNAs能经过炎症相关信号通路介入糖尿病肾病中的炎症和纤维化过程。

3.2 LncRNAs与糖尿病视网膜病

糖尿病视网膜病是一种影响视网膜神经元和微血管系统的疾病，可导致糖尿病患者视力受损或丧失。据报道，*LncRNA-MALAT1*和*MEG3*均与糖尿病视网膜病变有关。YAN B等[49]建立链脲霉素（streptozotocin，STZ）诱导的糖尿病小鼠模型，通过微阵列分析发现LncRNAs在糖尿病小鼠视网膜上的显著上调，而敲除*MALAT1*可减轻STZ诱导的大鼠视网膜病变。最近也有研究显示，*LncRNA-MALAT1*通过Keap1-Nrf2调节糖尿病视网膜病变中的抗氧化防御，抑制*MALAT1*能保护视网膜免受氧化损伤[50]。上述结果表明LncRNAs参与DR的病理进程，并且*LncRNA-MALAT1*具有预防或减缓糖尿病视网膜病变的潜力。另外*LncRNA MEG3*在STZ诱导的糖尿病小鼠的视网膜中也被发现下调，其在视网膜内皮细胞中的体外敲除被发现调节细胞的增殖、活性和迁移[51]。除此之外，已有多项研究证实LncRNAs参与了糖尿病视网膜病变的发病过程[52-55]。

3.3 LncRNAs与糖尿病心血管疾病

心血管疾病研究表明LncRNAs参与多种心血管疾病发生发展，包括心肌梗塞（myocardial infarction，MI）、心肌肥大、冠心病（coronary heart disease，CHD）、动脉粥样硬化以及心力衰竭（heart failure，HF）等[56]。LEUNG等[57]研究发现*Lnc-Ang362*在血管平滑肌细胞中被血管紧张素II信号上调。*Lnc-Ang362*是*mir-221*和*mir-222*的宿主RNA，这两个miRNAs参与血管平滑肌细胞的增殖。因此，诱导*Lnc-Ang362*会导致miRNAs表达上调，促进细胞增殖，提示LncRNAs与血管细胞、功能的相关性。*LncRNA-SRA*在不同类型的人类疾病中发挥着关键作用，此前已经提到*LncRNA-SRA*可以抑制脂肪甘油三酯脂肪酶的表达。近年来也有报道称*LncRNA-SRA*有助于血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells，VSMCs）的增殖，在心血管疾病的病理进程中起着关键作用。REN等[58]对糖尿病心血管疾病的五年随访研究发现*LncRNA-SRA*在糖尿病合并心血管疾病患者中特异性下调，并且通过调节VSMCs的生存能力参与糖尿病心血管疾病的发病机制。因此，血浆*LncRNA-SRA*可能作为一种潜在的生物标志物，为糖尿病心血管疾病的诊断和预后提供新的参考指标。

4 小结与展望

糖尿病的病因和发病机制极其复杂，至今仍有许多疑问需要解答。近来的研究表明，LncRNAs的表达和功能的失调反映了多种病理生理状态，同时也参与了糖尿病的发生与发展。一方面，异常表达的LncRNAs参与细胞组织生命活动，影响糖类、脂肪等营养物质的正常代谢；另一方面，某些LncRNAs的抑制能有效缓解糖尿病及其并发症的部分症状。目前已有不少LncRNAs被鉴定出具有诊断和治疗各种疾病的潜力。在体液中，LncRNAs能够抵抗核糖核酸酶的作用而具有高度稳定性[59]，再加上它们模仿疾病进展的表达模

式，使其成为理想的生物标记物候选者。另外，LncRNAs因其在调节细胞通路方面的特异性功能，将可能成为更好的治疗靶点。因此，LncRNAs在糖尿病及其并发症的诊断、预防和治疗中具有非常好的前景，有望被应用于临床。随着对糖尿病的不断了解，期望未来发现更多LncRNAs在糖尿病及其并发症发病过程中所起的作用。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, *et al*. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107843.

[2] CHO NH, SHAW JE, KARURANGA S, *et al*. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138: 271-281.

[3] DJEBALI S, DAVIS CA, MERKEL A, *et al*. Landscape of transcription in human cells[J]. Nature, 2012, 489(7414): 101-108.

[4] SCHMITZ SU, GROTE P, HERRMANN BG. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(13): 2491-2509.

[5] SUWAL A, HAO JL, LIU XF, *et al*. NONRATT021972 long-noncoding RNA: a promising lncRNA in diabetes-related diseases[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(6): 902-908.

[6] ABDULLE LE, HAO JL, PANT OP, *et al*. MALAT1 as a diagnostic and therapeutic target in diabetes-related complications: a promising long-noncoding RNA[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(4): 548-555.

[7] 陶文玉，李传印，杨莹，等. PROX1-AS1和PRICKLE2-AS1基因多态性与中国汉族人群2型糖尿病的相关性[J]. 贵州医科大学学报，2020，45(2): 169-173.

[8] JENKINS AM, WATERHOUSE RM, MUSKAVITCH MAT. Long non-coding RNA discovery across the genus anopheles reveals conserved secondary structures within and beyond the Gambiae complex[J]. BMC Genomics, 2015, 16(1): 337.

[9] YAO RW, WANG Y, CHEN LL. Cellular functions of long noncoding RNAs[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(5): 542-551.

[10] ELIA L, CONDORELLI G. RNA (Epi)genetics in cardiovascular diseases[J]. J Mol Cell Cardiol, 2015, 89(Pt A): 11-16.

[11] RANSOHOFF JD, WEI YN, KHAVARI PA. The functions and unique features of long intergenic non-coding RNA[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2018, 19(3): 143-157.

[12] LEE JT, BARTOLOMEI MS. X-inactivation, imprinting, and long noncoding RNAs in health and disease[J]. Cell, 2013, 152(6): 1308-1323.

[13] 南蓓蓓，董燕，王春阳. 血清lncRNA P21、lncRNA H19在妊娠期糖尿病患者血清和胎盘组织中表达及意义[J]. 临床和实验医学杂志，2022，21(3): 288-291.

[14] KORNFELD JW, BRÜNING JC. Regulation of metabolism by long, non-coding RNAs[J]. Front Genet, 2014, 5: 57.

[15] DING GL, WANG FF, SHU J, *et al*. Transgenerational glucose intolerance with Igf2/H19 epigenetic alterations in mouse islet induced by intrauterine hyperglycemia[J]. Diabetes, 2012, 61(5): 1133-1142.

[16] MORÁN I, AKERMAN I, VAN DE BUNT M, *et al*. Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes[J]. Cell Metab, 2012, 16(4): 435-448.

[17] YIN DD, ZHANG EB, YOU LH, *et al*. Downregulation of lncRNA TUG1 affects apoptosis and insulin secretion in mouse pancreatic β cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(5): 1892-1904.

[18] WANG N, ZHU YN, XIE M, *et al*. Long noncoding RNA Meg3 regulates Mafa expression in mouse beta cells by inactivating Rad21, Smc3 or Sin3α[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(5): 2031-2043.

[19] 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 U S A, 2020, 117(16): 9022-9031.

[20] GAERTNER B, VAN HEESCH S, SCHNEIDER-LUNITZ V, *et al*. A human ESC-based screen identifies a role for the translated lncRNA LINC00261 in pancreatic endocrine differentiation[J]. Elife, 2020, 9: e58659.

[21] KONG X, LIU CX, WANG GD, *et al*. LncRNA LEGLTBC functions as a ceRNA to antagonize the effects of miR-34a on the downregulation of SIRT1 in glucolipotoxicity-induced INS-1 beta cell oxidative stress and apoptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 4010764.

[22] LI P, RUAN XB, YANG L, *et al*. A liver-enriched long non-coding RNA, lncLSTR, regulates systemic lipid metabolism in mice[J]. Cell Metab, 2015, 21(3): 455-467.

[23] 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.

[24] RUAN XB, LI P, CANGELOSI A, *et al*. A long non-coding RNA, lncLGR, regulates hepatic glucokinase expression and glycogen storage during fasting[J]. Cell Rep, 2016, 14(8): 1867-1875.

[25] GOYAL N, SIVADAS A, SHAMSUDHEEN KV, *et al*. RNA sequencing of db/db mice liver identifies lncRNA H19 as a key regulator of gluconeogenesis and hepatic glucose output[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8312.

[26] PRADAS-JUNI M, HANSMEIER NR, LINK JC, *et al*. A MAFG-lncRNA axis links systemic nutrient abundance to hepatic glucose metabolism[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 644.

[27] WANG JP, YANG WL, CHEN ZZ, *et al*. Long noncoding RNA lncSHGL recruits hnRNPA1 to suppress hepatic gluconeogenesis and lipogenesis[J]. Diabetes, 2018, 67(4): 581-593.

[28] LI TH, HUANG X, YUE Z, *et al*. Knockdown of long non-coding RNA Gm10804 suppresses disorders of hepatic glucose and lipid metabolism in diabetes with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Cell Biochem Funct, 2020, 38(7): 839-846.

[29] 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.

[30] YU XH, ZHANG Y, LI TT, *et al*. Long non-coding RNA Linc-RAM enhances myogenic differentiation by interacting with MyoD[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14016.

[31] WANG LJ, ZHAO Y, BAO XC, *et al*. LncRNA Dum interacts with Dnmts to regulate Dppa2 expression during myogenic differentiation and muscle regeneration[J]. Cell Res, 2015, 25(3): 335-350.

[32] TAKAHASHI N, KIMURA AP, OTSUKA K, *et al*. Dreh, a long noncoding RNA repressed by metformin, regulates glucose transport in C2C12 skeletal muscle cells[J]. Life Sci, 2019, 236: 116906.

[33] ZHAO XY, LI SM, WANG GX, *et al*. A long noncoding RNA transcriptional regulatory circuit drives thermogenic adipocyte differentiation[J]. Mol Cell, 2014, 55(3): 372-382.

[34] DIVOUX A, KARASTERGIOU K, XIE H, *et al*. Identification of a novel lncRNA in gluteal adipose tissue and evidence for its positive effect on preadipocyte differentiation[J]. Obesity (Silver Spring), 2014, 22(8): 1781-1785.
[35] LIU S, SHENG L, MIAO HZ, *et al*. SRA gene knockout protects against diet-induced obesity and improves glucose tolerance[J]. J Biol Chem, 2014, 289(19): 13000-13009.
[36] TAKAHASHI N, KIMURA AP, OHMURA K, *et al*. Knockdown of long noncoding RNA dreh facilitates cell surface GLUT4 expression and glucose uptake through the involvement of vimentin in 3T3-L1 adipocytes[J]. Gene, 2020, 735: 144404.
[37] ZHANG Y, MA YH, GU MY, *et al*. lncRNA TUG1 promotes the brown remodeling of white adipose tissue by regulating miR-204-targeted SIRT1 in diabetic mice[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(6): 2225-2234.
[38] KATSAROU A, GUDBJÖRNSDOTTIR S, RAWSHANI A, *et al*. Type 1 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17016.
[39] 张璞, 李容瑢, 李一欣, 等. 1型糖尿病小鼠模型构建及胰岛B细胞中胰岛素表达[J]. 贵阳医学院学报, 2014, 39(2): 171-175, 179.
[40] SAMUEL VT, SHULMAN GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux[J]. J Clin Invest, 2016, 126(1): 12-22.
[41] ARNES L, AKERMAN I, BALDERES DA, *et al*. βlinc1 encodes a long noncoding RNA that regulates islet β-cell formation and function[J]. Genes Dev, 2016, 30(5): 502-507.
[42] ALVAREZ-DOMINGUEZ JR, BAI ZQ, XU D, *et al*. De Novo reconstruction of adipose tissue transcriptomes reveals long non-coding RNA regulators of brown adipocyte development[J]. Cell Metab, 2015, 21(5): 764-776.
[43] HE F, XIA X, WU XF, *et al*. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis[J]. Diabetologia, 2013, 56(3): 457-466.
[44] BECKMAN JA, PANENI F, COSENTINO F, *et al*. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II[J]. Eur Heart J, 2013, 34(31): 2444-2452.
[45] LIVINGSTONE SJ, LOOKER HC, HOTHERSALL EJ, *et al*. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study[J]. PLoS Med, 2012, 9(10): e1001321.
[46] KATO M, NATARAJAN R. MicroRNAs in diabetic nephropathy: functions, biomarkers, and therapeutic targets[J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1353(1): 72-88.
[47] ALVAREZ ML, DISTEFANO JK. Functional characterization of the plasmacytoma variant translocation 1 gene (PVT1) in diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18671.
[48] YI H, PENG R, ZHANG LY, *et al*. LincRNA-Gm4419 knockdown ameliorates NF-κB/NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in diabetic nephropathy[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(2): e2583.
[49] YAN B, TAO ZF, LI XM, *et al*. Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(2): 941-951.
[50] WANG CY, QU YY, SUO R, *et al*. Long non-coding RNA MALAT1 regulates angiogenesis following oxygen-glucose deprivation/reoxygenation[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2970-2983.
[51] 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.
[52] THOMAS AA, BISWAS S, FENG B, *et al*. lncRNA H19 prevents endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy[J]. Diabetologia, 2019, 62(3): 517-530.
[53] SUN Y, LIU YX. LncRNA HOTTIP improves diabetic retinopathy by regulating the p38-MAPK pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(10): 2941-2948.
[54] WEI JC, SHI YL, WANG Q. LncRNA ANRIL knockdown ameliorates retinopathy in diabetic rats by inhibiting the NF-κB pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(18): 7732-7739.
[55] GONG QY, DONG WP, FAN Y, *et al*. LncRNA TDRG1-mediated overexpression of VEGF aggravated retinal microvascular endothelial cell dysfunction in diabetic retinopathy[J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1703.
[56] SALLAM T, SANDHU J, TONTONOZ P. Long noncoding RNA discovery in cardiovascular disease: decoding form to function[J]. Circ Res, 2018, 122(1): 155-166.
[57] LEUNG A, TRAC C, JIN W, *et al*. Novel long noncoding RNAs are regulated by angiotensin II in vascular smooth muscle cells[J]. Circ Res, 2013, 113(3): 266-278.
[58] REN S, ZHANG Y, LI BX, *et al*. Downregulation of lncRNA-SRA participates in the development of cardiovascular disease in type II diabetic patients[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(5): 3367-3372.
[59] BOLHA L, RAVNIK-GLAVAČ M, GLAVAČ D. Long noncoding RNAs as biomarkers in cancer[J]. Dis Markers, 2017, 2017: 7243968.

(2021-05-26 收稿, 2022-07-03 修回)