

lncRNA 在妊娠期糖尿病并发子痫前期中的研究进展

姚春风¹ 郭秀芳² 宋志慧³

(1.华北理工大学研究生院 河北唐山 063000; 1.唐山市工人医院 河北唐山 063000; 2.滦州市人民医院 河北唐山 063000; 3.华北理工大学附属唐山市妇幼保健院 河北唐山 063000)

摘要:妊娠期糖尿病、子痫前期均是妊娠期特有的疾病,若血糖、血压异常不能及早发现将对孕妇及胎儿造成危害。随着妊娠月份的增大,有一部分妊娠期糖尿病孕妇将会进展为子痫前期,一旦进展为子痫前期,对母儿危害更大,甚至危及生命。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是近年来研究的热点之一, lncRNA 在胎盘中的异常表达可导致孕妇发生妊娠期糖尿病、子痫前期、妊娠期糖尿病并发子痫前期,那么研究 lncRNA 在胎盘中的异常表达以期临床早期发现并发子痫前期的妊娠期糖尿病高危患者提供参考。

关键词: lncRNA 妊娠期糖尿病 子痫前期

1. lncRNA 的概述

非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 在各种疾病中的功能及分子机制越来越受到重视。ncRNA 这个词最早由 DJEBALI^[1]等提出。ncRNA 主要包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、lncRNA 以及环状 RNA (circular RNA, circRNA)。lncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸的 ncRNA, 占 ncRNA 的 80%, 其表达具有组织特异性, 且在不同物种间保守性低, 根据 lncRNA 在基因组上相对于蛋白编码基因的位置, 将其分为 5 种类型, 具体为: sense (正义)、antisense (反义)、bidirectional (双向)、intronic (内含子)、intergenic (基因间)。这种位置关系对于推测 lncRNA 的功能有很大帮助^[2]。虽然 lncRNA 不具备编码蛋白质的潜能, 不过它们能够和 DNA、RNA 及蛋白质结合, 以 RNA 的形式在多种层面上调控基因的表达水平: ①干扰邻近蛋白编码基因的表达; ②抑制 RNA 聚合酶 II, 或介导染色质重构和组蛋白修饰, 而影响基因表达; ③与编码蛋白基因的转录本形成互补双链, 干扰 mRNA 的剪切, 进而产生不同的剪切形式; ④与编码蛋白基因的转录本形成互补双链, 在 Dicer 酶作用下产生内源性的 siRNA, 调控基因的表达水平; ⑤与蛋白复合物结合到基因启动子区, 调控基因的转录; ⑥与蛋白结合, 调控蛋白功能; ⑦结合在特定蛋白上, 改变该蛋白的胞质定位。⑧起到 miRNA 海绵作用, 调控靶基因表达。lncRNA 通常凭借与其结合的同源 DNA 或 RNA 序列, 或通过折叠成复杂的二级结构与蛋白质结合来起作用。由于不同的 lncRNA 在长度、序列特征、亚细胞定位和分子作用方面都有很大的差异, 因此其发挥功能的方式也大不相同, 大致可分为以下 5 种类型: (1) lncRNA 作为分子诱饵, 与其靶基因结合, 并招募或诱导靶蛋白与靶基因结合。(2) lncRNA 作为向导, 靶向结合相关蛋白 (通常是转录调控元件、RNA 聚合酶 II 或其他蛋白), 将其定位到基因组 DNA 的特定部位, 进而调节相关基因的表达。(3) lncRNA 作为分子支架, 与转录调控元件结合形成转录复合物。(4) lncRNA 作为信号分子, 在不同的环境或应激条件下, 特异性调控靶基因的表达。(5) lncRNA 通过其编码的蛋白质多肽起作用^[3]。大量的报道已经证实, 在剂量补偿效应、表观遗传调控、细胞增殖、凋亡调控等众多生命活动中起到重要作用的是 lncRNA, 在疾病的进展和正常的生理功能中都起到了较为重要的调节作用。lncRNA 的一级结构是核苷酸的排列顺序, 它调控相应基因的转录翻译过程是经由碱基互补配对形式和目标靶基因牢固结合完成的。通过高通量测序技术研究者发现, lncRNA 广泛表达于人类、哺乳动物、真菌、病毒体内, 并为诸多疾病的发病机制研究起到纽带作用。

2. 子痫前期

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是一种妊娠特异性综合征, 主要发生在妊娠 20 周以后, 临床表现为血压升高和蛋白尿, 在孕妇中发病率为 2%~8%, 是导致胎儿窘迫 (fetal distress)、胎儿生长受限 (intrauterine growth retardation)、胎盘早剥 (placental abruption)、死胎、孕妇肾功能损伤、血小板减少、脑水肿、心衰等导致孕产妇死亡的重要原因之一, 可引发严重的妊娠合并症和不好的妊娠结局。有研究认为, 胎盘发育异常、血管内皮细胞功能损伤、免疫功能紊乱、遗传因素、炎症反应等多种因素可以导致子痫前期的发病^[4]。

目前子痫前期发病机制的研究已进入分子生物学的基因转录水平, 已知的与子痫前期相关的有 miR-16, miR-223, miR-17 等^[5]。还有 lncRNA 的异常表达也能导致子痫前期的发生, 如 PVT1、TUG1 和 DEPH2-AS1 与子痫前期有关, 并进行了详细和深入的讨论^[6]。

有研究进一步证实了 PE 孕妇胎盘及血清中的 lncRNA MALAT1 表达下降、miR-141 表达升高, 且与病情进展相关, 2 项指标联合检测可用于 PE 孕妇不良妊娠结局的预测诊断。晚发型重度子痫前期孕妇胎盘组织 lncRNA HIF1A-AS1、HIF1A 异常表达可能与胎盘螺旋动脉重铸不足有关。因此期望进一步明确子痫前期的发病机制, 进而为该病的诊疗提供更好的理论依据。

3. 妊娠期糖尿病

妊娠合并糖尿病分为两种形式, 一种为孕前糖尿病 (pregestational diabetes mellitus, PGDM) 的基础上合并妊娠, 又称糖尿病合并妊娠, 另一种为妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM)。糖尿病合并妊娠是指在怀孕以前就已经诊断有糖尿病, 妊娠期糖尿病是妊娠期间 (孕 24~28 周) 75 克糖耐量试验首次发现有葡萄糖耐量异常。导致临床上孕产妇及围产儿发病率和死亡率升高的重要原因因为妊娠期糖尿病, 它严重威胁着孕妇和新生儿的健康。近年来, 随着妊娠平均年龄和肥胖率的增加, 妊娠期糖尿病发生率也逐渐升高。妊娠期糖尿病的发病机制主要有遗传基因、炎症因子、脂肪细胞因子及胰岛素抵抗等方面^[7]。更好地了解妊娠期糖尿病的发病机制对于制定妊娠期糖尿病治疗策略至关重要, 胎盘滋养细胞的功能已经成为妊娠期糖尿病发病机制研究的热点。有研究表明 miRNA-33a-5p、lncRNA SNHG17 在妊娠期糖尿病胎盘中异常表达^[8,9]。有研究表明 lncRNA P21、lncRNA H19 在妊娠期糖尿病患者血清和胎盘组织中表达均上调, 两者可能共同参与妊娠期糖尿病的进展, 与新生儿出生体重升高有关^[10]。

4. 妊娠期糖尿病并发子痫前期

妊娠期糖尿病并发子痫前期的发生率为 6%~15%^[11], 是引发不良妊娠结果的重要原因之一。如果不对妊娠期糖尿病进行较好的控制会对严重威胁母婴的生命安全, 孕妇可能发生代谢紊乱、代谢性酸中毒、血酮体迅速上升、脂肪分解加速、羊水过多、产后出血、死亡等, 新生儿则可出现巨大儿、畸形、流产、胎死宫内、早产、低血糖等。GDM 孕妇早期血糖如果控制不好, 病情可进一步发展子痫前期, 妊娠期糖尿病孕妇如果发展为子痫前期, 不容易控制病情, 将增加孕妇和胎儿的并发症。内脂素与妊娠期糖尿病、子痫前期的发病机制及疾病的严重程度均有关系。在妊娠期糖尿病患者中, 胎盘组织中内脂素 miRNA 及蛋白表达水平明显上升, 而妊娠期糖尿病并发子痫前期的孕妇在此基础上进一步升高^[12]。叶青等^[13]研究在子痫前期孕妇血浆外泌体中 lncRNA MALAT1 和 miR-206 的表达水平是子痫前期发生的独立危险因素, 且子痫前期患者血浆外泌体中 lncRNA MALAT1 呈低表达、miR-206 呈高表达。另有研究表明 lncRNA MALAT1 在妊娠期糖尿病患者静脉血中存在高表达^[14]。

5. 长链非编码 RNA 与妊娠期糖尿病、子痫前期

最近几年来 lncRNA 成为研究的热点之一, 虽 lncRNA 并无长阅读框架, 但其通常存 mRNA 的结构特征, 且 lncRNA 在多种疾病

的发病过程中起到了至关重要的作用。长链非编码 RNA 在正常的细胞生物学以及病理过程的几个阶段中发挥着多种作用。有研究报道, lncRNA 参与了人类各种癌症的发病。如 lncRNA-DANCR 与各种人类癌症^[15]的发展、进展和转移有关。目前已知 lncRNA 参与乳腺癌^[16]、卵巢癌^[17]、宫颈癌^[18]、结肠癌^[19]等多种疾病的发生和发展。胎盘滋养细胞与肿瘤细胞有相似的生长方式, 包含 2 个特征, 高侵袭性和高增殖性。近来 GDM 与 lncRNA 表观遗传学的研究成为亮点。GDM 与 lncRNA 之间表达谱改变主要存在于胎盘组织、新生儿脐带血、外周血中。lncRNAH19 是首个被报道与 GDM 相关的 lncRNA, 并证明受胎儿高糖环境的影响, 胰岛中 lncRNAH19 表达失控, 从而导致 β 细胞功能障碍^[20]。子痫前期的发病与 lncRNA 的失衡有一定关系, 诸多研究证实, PE 的发生、发展过程中有 lncRNA 的参与, 例如子痫前期的发病是 lncRNA 通过影响滋养层细胞的生物学功能(包括细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡)、免疫调节、表观遗传调控、蜕膜化和能量代谢来完成的。lncRNA 在肿瘤的发病机制和治疗方面的研究已经取得了不错的效果, 但目前关于 lncRNA 在 PE 发病机制中的研究很少。lncRNA 在胎盘和血清中的异常表达通过多种途径影响着滋养层细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡, 进一步改变了胎盘功能, 与 PE 的发病紧密相连。如 lncRNA PVT1 可通过调控 AKT/mTOR 信号通路进而影响重度子痫前期病人滋养细胞的增殖和凋亡^[21]。越来越多的研究发现, 长链非 RNA 在滋养层细胞的功能中起到了至关重要的作用, 如 MEG3^[22]、HIF1A-AS2^[23]和 PVT1^[24]。

6. 展望

lncRNA 是目前研究的热点之一, 它在妊娠期糖尿病、子痫前期的研究中较少, 但在胎盘中的异常表达可导致孕妇发生妊娠期糖尿病、子痫前期、妊娠期糖尿病并发子痫前期, 那么可能有某些或某类 lncRNA 在胎盘中异常表达后会增加妊娠期糖尿病发展为子痫前期的机率。妊娠期糖尿病孕妇一旦并发子痫前期对母儿危害极大, 甚至影响孕产妇及胎儿生命, 那么寻找胎盘中异常表达的 lncRNA 将对预防、控制疾病的发生有一定的作用, 将来可以尽早干预、尽早预防, 从而降低孕产妇及新生儿的病死率, 进一步提高围产医学的水平。

参考文献:

- [1] Djebali, S.; Davis, CA; Merkel, A; Gingeras, TR, et al. :Landscape of transcription in human cells.[J].Nature,2012, 489(7414):101-108.
- [2] Liu SJ, Dang HX, Lim DA,et al. Long noncoding RNAs in cancer metastasis. Nat Rev Cancer. 2021 Jul;21(7):446-460.
- [3] 张静,金倩,曹鹏博等.长链非编码 RNA 在 mRNA 加工过程中的作用[J].生命科学,2022,34(05):543-553.
- [4] 杜伟平,张瑞.子痫前期孕妇血清 Gas6、SDF-1 水平变化及其临床意义[J].山东医药,2019,59(31):1-4.
- [5] Biro O, Rigo J Jr. The pathogenetic role and expression profile of microRNAs in preeclampsia[J]. Orv Hetil, 2018, 159(14):547-556.
- [6] Apicella, Clara et al. The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia. International journal of molecular sciences vol. 20,112837.11Jun.2019.
- [7] 郭玉玲.妊娠期糖尿病的发病机制研究[J].医学信息,2021,34(18):53-55.
- [8] Feng, Yan et al. MicroRNA-33a-5p sponges to inhibit pancreatic β -cell function in gestational diabetes mellitus LncRNA DANCR. Reproductive biology and endocrinology : RB&E vol. 18,1 61. 6 Jun. 2020.
- [9] Li, Jingjun et al. lncRNA SNHG17 is Downregulated in Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Has Predictive Values. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy vol. 14 831-838. 23 Feb. 2021.

[10]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(03):288-291.

[11]Lekva T,Michelsen AE,Aukrust P,et al.CXC chemokine ligand 16 is increased in gestational diabetes mellitus and preeclampsia and associated with lipoproteins in gestational diabetes mellitus at 5 years follow-up [J] Diab Vasc Dis Res, 2017, 14(6):525-533.

[12]刘楼,许建娟,孙丽洲.内脂素在胎盘组织中的表达及其与妊娠期糖尿病并发子痫前期的关系[J].中国妇幼保健,2014,29(28):4565-4567.

[13]叶青,翟桂荣,吴允,杨慧丽.子痫前期孕妇血浆外泌体中 lncRNA MALAT1 和 miR-206 的表达水平及临床意义[J].安徽医学,2021,42(01):15-20.

[14]Zhang Y,Wu H,Wang F,et al. Long non-coding RNA MALAT1 expression in patients with gestational diabetes mellitus.Int J Gynecol Obstet 2018,140(2):164-169.

[15]Thin KZ, Liu X, Feng X, Raveendran S, Tu JC. LncRNA-DANCR: a valuable cancer related long non-coding RNA for human cancers. Pathol Res Pract. 2018;214:801-5.

[16]Kong, Xiaoli et al. LncRNA-CDC6 promotes breast cancer progression and function as ceRNA to target CDC6 by sponging microRNA-215. Journal of cellular physiology vol. 234,6 (2019): 9105-9117.

[17]Jin, Y et al. LncRNA MALAT1 promotes proliferation and metastasis in epithelial ovarian cancer via the PI3K-AKT pathway. European review for medical and pharmacological sciences vol. 21,14 (2017): 3176-3184.

[18]CACERES-DURAN M A, RIBEIRO-DOS-SANTOS A, VIDAL A F. Roles and mechanisms of the long noncoding rans in cervical cancer[J]. Int J Mol Sci,2020,21(24): 9742.

[19]Wang, Liye et al. Long Noncoding RNA (lncRNA)-Mediated Competing Endogenous RNA Networks Provide Novel Potential Biomarkers and Therapeutic Targets for Colorectal Cancer. International journal of molecular sciences vol. 20,22 5758. 16 Nov. 2019.

[20]Ding GL, Wang FF, Shu J,et al. Transgenerational glucose intolerance with Igf2/H19 epigenetic alterations in mouse islet induced by intrauterine hyperglycemia. Diabetes. 2012 May;61(5):1133-42.

[21]查文慧.长链非编码 RNA PVT1 在重度子痫前期的表达及功能研究[D].吉林大学,2020.

[22]Y. Zhang, Y. Zou, W. Wang, Q. Zuo, Z. Jiang, M. Sun, W. De, L. Sun, Down-regulated long non-coding RNA MEG3 and its effect on promoting apoptosis and suppressing migration of trophoblast cells, J. Cell. Biochem. 116 (4) (2015) 542 - 550.

[23]D. Wu, N. Yang, Y. Xu, et al.lncRNA HIF1A antisense RNA 2 modulates trophoblast cell invasion and pro-liferation through upregulating PHLDA1 expression, Mol. Ther. Nucleic Acids 16(2019) 605 - 615.

[24]Wang Q, Lu X, Li C,et al. Down-regulated long non-coding RNA PVT1 contributes to gestational diabetes mellitus and preeclampsia via regulation of human trophoblast cells. Biomed Pharmacother. 2019 Dec;120:109501.

第一作者简介: 姓名: 姚春风, 性别: 女, 出生年月: 1980 年 6 月, 籍贯: 河北唐山, 学历: 硕士研究生, 研究方向: 围产医学。

导师简介: 宋志慧. 性别, 女. 民族汉. 出生年月日 1974 年 1 月. 籍贯. 河北唐山. 学历, 硕士研究生, 主任医师. 研究方向. 围产保健, 产科危重症, 产科内分泌, 复发性流产