

妊娠期糖尿病并发子痫前期相关 lncRNA 的研究进展

蔡苗苗¹ 宋志慧² 宋丹丹¹ 柴金杰¹ 姚春风³ 郑婷华²

(1.华北理工大学 河北唐山 063000; 2.唐山市妇幼保健院 河北唐山 063000; 3.唐山工人医院 河北唐山 063000)

摘要: 妊娠期糖尿病和子痫前期均为妊娠期特有的疾病, 容易导致多种不良妊娠结局的发生, 因此其诊断和尽早干预对避免不良妊娠结局很重要。长链非编码 RNA (lncRNA) 是一类不编码蛋白的 RNA, 但在基因表达调控方面发挥重要作用, 妊娠期糖尿病和子痫前期的发病机制尚无定论, 本文对各种 lncRNA 分型在妊娠期糖尿病和子痫前期孕妇胎盘组织中的差异表达及调控机制进行分析, 协助从基因层面了解其对疾病的发生发展的影响。

关键词: 妊娠期糖尿病; 子痫前期; lncRNA; 基因表达

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 为妊娠期 24-28 周行 75g 口服糖耐量实验高于正常的一种代谢性疾病^[1]。目前 GDM 的发病机制尚未阐明, 许多研究结果显示, 其可能与代谢异常与遗传基因表达异常、炎症因子激活、脂肪细胞因子异常分泌及胰岛素抵抗都有一定的关联^[2]。GDM 如果不能及时、有效地诊治, 可引起巨大儿、胎儿发育异常、新生儿低血糖一系列并发症。妊娠期糖尿病不良结局中尤以并发子痫前期时对孕妇及胎儿危害大, 近年来很多研究将重点探讨 GDM 并发子痫前期患者发病原因及影响因素。国内外研究发现 GDM 患者相对于非 GDM 患者发生子痫前期的几率增加。lncRNA 是长度大于 200 碱基、具有广泛的生物学功能一类 RNA。lncRNA 在某些生物学方面与 mRNA 相似, 在表观遗传、转录和转录后水平均起着关键的调节功能^[3]。lncRNA 参与许多生理和病理过程, 包括细胞凋亡、细胞增殖、侵袭和癌变, 与肿瘤以及心血管疾病的发生有关^{[3][4]}。有文献报道 lncRNA 对胎盘滋养细胞的增殖、侵袭和迁移起着重要的调节作用, 且与 GDM 和子痫前期的发病关系密切。

1. 妊娠期糖尿病

1.1 GDM 概述

妊娠期糖尿病是一种在妊娠中晚期发展的疾病, 其特征是继发于胎盘激素释放的显著胰岛素抵抗。实施二胎政策以来, GDM 发病率呈上升趋势, 据报道, 中国 GDM 发病率为 14.8%, 并且 GDM 女性在怀孕后 10 至 20 年内患糖尿病的风险增加 35% 至 60%^[5]。其病理生理机制可能为孕期分泌的胎盘生乳素引起胰岛素受体的改变和修饰有关^[6]。如果 GDM 不能很好地控制, 则会出现巨大儿, 新生儿低血糖, 肩难产等并发症; 同时, 孕妇发生高血压、子痫前期、剖宫产及患上糖尿病的风险也会随之增大。最近, 基于高通量测序的研究表明 lncRNA 可能在 GDM 发生过程中发挥重要作用。同时也将为从表观遗传调控方面研究 GDM 开辟新途径。

1.2 妊娠期糖尿病相关 lncRNA

1.2.1 lncRNA MALAT1

lncRNA-MALAT1 参与多种肿瘤的发生。已有研究表明 lncRNA-MALAT1 通过影响细胞增殖、细胞凋亡以及细胞迁移和运动等可以调节细胞的各种病理生理过程^[7]。此外 lncRNA-MALAT1 还可以作用于各种信号通路, 调控其下游基因, 促进癌细胞生长和增殖, 导致病理生理反应, 如生物体内肿瘤无限增殖。胎盘的生物学行为与肿瘤十分相似, 研究表明, lncRNA-MALAT1 也参与了妊娠相关疾病。在一项临床研究中, 研究人员收集了 GDM 患者和正常妊娠组胎盘组织, 通过对样本的检测分析发现, lncRNA-MALAT1 在 GDM 患者胎盘组织中高表达, 明显高于正常妊娠胎盘组织中的表达, 然后研究人员继续在妊娠滋养细胞系中敲低 lncRNA-MALAT1, 发现 lncRNA-MALAT1 表达减低后炎症因子 TNF- α 和 IL-6 也会减少^[8]。Zhang Y^[9]等研究也证明了 lncRNA-MALAT1 在 GDM 患者胎盘组织中高表达。lncRNA MALAT1 的表达可以为预测 GDM 提供新的生物标志物。

1.2.2 lncRNA HOTTIP

HOTTIP 是 HOXA 基因 5'端序列中发现的一条长非编码 RNA。在细胞实验中, HOTTIP 基因敲除后, 肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移能力明显下降, 而在小鼠模型中亦发现类似现象。HOTTIP 可以通过不同的机制影响癌症的发生, 包括靶向肿瘤细胞及肿瘤微环境、促进免疫逃逸, 并且研究发现几乎所有类型的癌症中均有致癌作用^[10]。之前对于小鼠糖尿病视网膜病变研究中发现高血糖状态下, HOTTIP 表达明显升高^[11]。而小鼠中敲低 HOTTIP 之后, 小鼠视神经损伤及凋亡可以减轻, 并抑制小鼠视网膜内 ICAM-1、VEGF 等炎症因子的表达^[12]。在妊娠糖尿病研究中, HOTTIP 高表达可通过调控 miR-423-5p/WNT7A 信号通路改善 GDM 患者胰岛素抵抗及肝脏糖异生, 促进了对 GDM 治疗策略的理解, 为 GDM 的治疗方式提供了新的见解^[13]。

2. 子痫前期

2.1 子痫前期概述

子痫前期 (PE) 是指伴有尿蛋白或其他多个器官功能障碍的妊娠期高血压疾病。其发生机理尚不明确, 与

机体的异常活化、氧化应激和凝血异常所致的血管内皮损伤、遗传因素及胎盘血管重建不良等密切相关^[14]。临床和病理表明,胎盘是子痫前期的发病机制的核心^[15]。已有研究证实,滋养细胞向宫腔内的浸润是正常妊娠所必需的,但子痫前期病人的胎盘迁移、侵袭功能显著降低,从而引起严重的胚胎发育障碍^[16]。同时,许多研究指出,子痫前期是由许多相关的基因的异常表达引起的。lncRNA 参与了各种病理和生物学过程,其表达水平异常可促进或抑制疾病的发展。随着高通量测序的发展,许多学者发现 lncRNA 可以作为不同人类疾病的生物标志物预测子痫前期的发生。

2.2 子痫前期相关 lncRNA

2.2.1 lncRNA H19

lncRNA H19 是由母体等位基因表达的位于染色体 11p15.5 上的一种印记基因^[17]。lncRNA H19 参与多种病理过程,如炎症反应、血管生成、神经发生和纤维化进展。Xu J^[18]等研究显示长链非编码 RNAH19 在子痫前期患者的胎盘中显著上调,上调后的 lncRNAH19 可以激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,抑制肿瘤生长,并增强其自噬及侵袭能力。Lu L^[19]等人证实 H19 在 PE 患者中异常高表达,且 H19 基因外显子 1 位点异常高甲基化是 PE 发生发展的重要因素,有望为 PE 早期诊治开辟新途径。

2.2.2 lncRNA HIF1A-AS1

lncRNAHIF1A-AS1 是低氧环境下一类特有的反义链,其正义 RNA 为缺氧诱导因子-1 α (HIF1A)mRNA^[20]。文献报道 HIF1A (HIF1A) 可诱导低氧应答,是影响血管内皮功能的关键因素。PE 的病理生理基础仍未完全阐明,其病理基础是氧化应激所致的血管内皮损害。张静^[21]等研究发现:lncRNAHIF1A-AS1 与 HIF1A 在晚发性重度子痫前期 (PE) 患者胎盘中表达显著上调,且两者之间存在显著负相关。lncRNA HIF1A-AS1、HIF1A 与胎盘螺旋动脉的官腔面积、管壁厚度以及血压有相关性,意味着 lncRNA HIF1A-AS1、HIF1A 与子痫前期孕妇胎盘血管螺旋动脉重铸不足有一定联系。但此研究所选样本量较少,并且未在细胞及动物中实验验证,以后研究可以继续深入。另一项研究也证明 lncRNA HIF1A-AS1 在子痫前期患者胎盘组织中表达降低,并且随疾病严重程度加重,其表达量也随之降低^[22]。lncRNA HIF1A-AS1 是预测子痫前期发病的潜在生物标志物,并为改善妊娠结局提高参考。

3. 妊娠期糖尿病并发子痫前期

妊娠糖尿病和子痫前期均为妊娠并发症,发病率约为 6%~15%。国内外研究发现妊娠期糖尿病的发生会增加子痫前期的发病率、加重病情、出现严重的脐动脉血流动力学异常改变,且会对妊娠结局造成不良影响,孕妇高龄、孕前高 BMI、经产妇、剖宫产、高血糖、高血

脂等均为 GDM 患者易并发子痫前期的危险因素^[23]。Wiznitzer^[24]等人对 GDM 并发 PE 患者的血脂研究发现总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 水平均明显高于单纯 GDM 患者,TC、TG 水平越高,子痫前期的发病率越高,提示 GDM 可能通过调节血脂水平而导致子痫前期发生。目前对于 GDM 并发子痫前期研究相对较少,高永妹^[25]等在研究中指出 GDM 会增加重度子痫前期的发病率,围产期母婴并发症、死亡发生率很高,可导致医源性早产。一项针对与妊娠期糖尿病并发子痫前期孕妇妊娠结局的研究中发现白蛋白、糖化血红蛋白、丙氨酸转氨酶及体重指数是其独立危险因素。研究表明,血脂异常在这两种疾病的发病机制中起着重要作用,GDM 与子痫前期的共同危险因素之一就是血脂异常相关的肥胖^[26]。载脂蛋白 A1 (APOA1) 的多种遗传变异与多种代谢疾病相关,是影响高血压与肥胖的重要风险因子^[27]。妊娠期体重增长超标也是妊娠期糖尿病并发子痫前期病情加重的预警,所以我们猜测,载脂蛋白异常引起的血脂异常可能与妊娠期糖尿病并发子痫前期相关。

4. 总结与展望

目前妊娠期糖尿病和子痫前期发病机制尚不明确,妊娠期糖尿病和子痫前期发病均与 lncRNA 基因表达异常有一定相关性,随着高通量测序技术的发展,lncRNA 的基因组结合位点鉴定变得更加简单易行,并且可以为 lncRNA 如何在特定位点形成核糖核蛋白复合物提供详细的视角发挥调节作用,为其作为生物标志物预测妊娠期糖尿病并发子痫前期提供了技术支持。lncRNA 在妊娠期糖尿病并发子痫前期中的差异表达及作用机制研究较少,因此需要我们进一步探索,从而找到合适的生物标志物用以预测妊娠期糖尿病易并发子痫前期的发生,为妊娠期糖尿病并发子痫前期早期预测提供更有利的工具。

参考文献

- [1] Filardi T, Catanzaro G, Mardente S, et al. Non-coding RNA: role in gestational diabetes pathophysiology and complications[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(11): 4020.
- [2] Plows J F, Stanley J L, Baker P N, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus[J]. International journal of molecular sciences, 2018, 19(11): 3342.
- [3] Bridges M C, Daulagala A C, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. Journal of Cell Biology, 2021, 220(2): e202009045.
- [4] Tan Y T, Lin J F, Li T, et al. LncRNA - mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer[J]. Cancer Communications, 2021,

41(2): 109–120.

[5]Schmitz S U, Grote P, Herrmann B G. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease[J]. Cellular and molecular life sciences, 2016, 73: 2491–2509.

[6]Juan J, Yang H. Prevalence, prevention, and lifestyle intervention of gestational diabetes mellitus in China[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(24): 9517.

[7]Hao L, Wu W, Xu Y, et al. LncRNA–MALAT1: A Key Participant in the Occurrence and Development of Cancer[J]. Molecules, 2023, 28(5): 2126.

[8]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.

[9]Zhang Y, Wu H, Wang F, et al. Long non - coding RNA MALAT 1 expression in patients with gestational diabetes mellitus[J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2018, 140(2): 164–169.

[10]Ghafari–Fard S, Dashti S, Taheri M. The HOTTIP (HOXA transcript at the distal tip) lncRNA: Review of oncogenic roles in human[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 127: 110158.

[11]Sun Y, Liu Y X. LncRNA HOTTIP improves diabetic retinopathy by regulating the p38–MAPK pathway[J]. European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2018, 22(10).

[12]Cao Q, Zhang X, Xie F, Li Y, Lin F. Long–noncoding RNA HOXA transcript at the distal tip ameliorates the insulin resistance and hepatic gluconeogenesis in mice with gestational diabetes mellitus via the microRNA–423–5p/wingless–type MMTV integration site family member 7A axis[J]. Bioengineered, 2022, 13(5): 13224–13237.

[13]Phipps E A, Thadhani R, Benzing T, et al. Pre–eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies[J]. Nature Reviews Nephrology, 2019, 15(5): 275–289.

[14]Rana S, Lemoine E, Granger J P, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives[J]. Circulation research, 2019, 124(7): 1094–1112.

[15]Brosens I, Puttemans P, Benagiano G. Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes[J]. American journal of obstetrics and gynecology, 2019, 221(5): 437–456.

[16]Ghafari–Fard S, Esmacili M, Taheri M. H19

lncRNA: roles in tumorigenesis[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 123: 109774.

[17]Xu J, Xia Y, Zhang H, Guo H, Feng K, Zhang C. Overexpression of long non–coding RNA H19 promotes invasion and autophagy via the PI3K/AKT/mTOR pathways in trophoblast cells. Biomed Pharmacother. 2018;101:691–697.

[18]Lu L, Hou Z, Li L, et al. Methylation pattern of H19 exon 1 is closely related to preeclampsia and trophoblast abnormalities. Int J Mol Med. 2014;34(3):765–771.

[19]Xu F, Huang M, Chen Q, et al. LncRNA HIF1A–AS1 Promotes Gemcitabine Resistance of Pancreatic Cancer by Enhancing Glycolysis through Modulating the AKT/YB1/HIF1 α Pathway. Cancer Res. 2021;81(22):5678–5691.

[20]张静,徐琳,叶元华.晚发型重度子痫前期胎盘组织 LncRNA HIF1A–AS1、HIF1A 表达与胎盘螺旋动脉重铸的关系[J].中国生育健康杂志,2023,34(01):51–55.

[21]霍春霞,谢玲,张爱萍.青海地区子痫前期孕妇 lncRNA HIF1A–AS1 的表达及临床意义[J].中国优生与遗传杂志,2023,31(10):2171–2174.

[22]Östlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2004, 113(1): 12–16.

[23]Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population–based study[J]. American journal of obstetrics and gynecology, 2009, 201(5): 482. e1–482. e8.

[24]高永妹.诱发妊娠期糖尿病孕妇发生子痫前期的风险因素探讨及其对妊娠结局的影响[J].中国妇幼保健, 2016, 31(23):4980–4982.

[25]Jin WY, Lin SL, Hou RL, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population–based study from China. BMC Pregnancy Childbirth. 2016;16:60.

[26]Chen ES, Mazzotti DR, Furuya TK, et al. Apolipoprotein A1 gene polymorphisms as risk factors for hypertension and obesity. Clin Exp Med. 2009;9(4):319–325.

基金项目:河北省2023年医学科学研究计划(项目编号:20231751)

作者简介:蔡苗苗(1999年1月),女,河北唐山,在读硕士研究生。研究方向:围产医学。

通讯作者:宋志慧 女 1974年01月 妇产科学 硕士研究生 围产医学