

# 非编码RNA与妊娠期糖尿病关系的研究进展

姚彬彬<sup>1#</sup> 朱琼<sup>2#</sup> 陈筵明<sup>1</sup> 徐进<sup>1</sup> 季林丹<sup>3,4\*</sup>

(<sup>1</sup>宁波大学医学院预防医学系, 宁波 315211; <sup>2</sup>宁波大学医学院附属鄞州医院, 宁波 315040; <sup>3</sup>宁波大学医学院生物化学与分子生物学系, 宁波 315211; <sup>4</sup>浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211)

**摘要** 妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是一种常见的妊娠并发症, 指在妊娠期间首次发生或诊断的自发性糖耐量异常。近年来研究发现, 大量非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)与GDM发生、发展相关, 其中包括微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)等。该综述将重点讨论miRNA、lncRNA、circRNA及其在GDM的发生、发展中的生物学作用, 帮助我们更好地了解ncRNA在GDM中发挥其功能和相互作用的分子机制, 为今后的研究提供信息。

**关键词** 妊娠期糖尿病; 非编码RNA; 生物标志物

## Progress in the Study of Non-Coding RNA and Gestational Diabetes Mellitus

Yao Binbin<sup>1#</sup>, Zhu Qiong<sup>2#</sup>, Chen Yanming<sup>1</sup>, Xu Jin<sup>1</sup>, Ji Lindan<sup>3,4\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Preventive Medicine, Ningbo University Medicine, Ningbo 315211, China; <sup>2</sup>Yinzhou Hospital, Ningbo University Medicine, Ningbo 315040, China; <sup>3</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Ningbo University Medicine, Ningbo 315211, China; <sup>4</sup>Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology Technology Research, Ningbo 315211, China)

**Abstract** Gestational diabetes mellitus (GDM) is a common pregnancy complication that refers to spontaneous glucose intolerance first occurs or diagnosed during pregnancy. In recent years, studies have found that a large number of non-coding RNAs (ncRNA) are involved in the development of GDM, including microRNA (miRNA), long non-coding RNA (lncRNA) and circular RNA (circRNA). This review focuses on the biological roles of miRNA, lncRNA and circRNA in the development and progression of GDM, which helps us better understand the molecular mechanisms by which ncRNAs function and interact with each other in GDM, providing further information for future research.

**Keywords** gestational diabetes mellitus; non-coding RNA; biomarkers

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM)作为一种特殊类型的糖尿病, 是指在妊娠期间发生的自发性糖耐量异常<sup>[1]</sup>。根据国际糖尿病联合会(International Diabetes Ederation, IDF)的估计,

2017年全球大约有14%的妊娠妇女罹患GDM, 意味着全年约有1 800万妊娠妇女受此病影响<sup>[2-3]</sup>。虽然GDM患者血糖通常在分娩后快速恢复正常, 但它显著增加了母婴围产期临床不良结局和未来罹患2型

收稿日期: 2019-05-07 接受日期: 2019-07-12

浙江省医药卫生科技计划(批准号: 2019KY648)和宁波市公益类科技计划项目(批准号: 2019C50097)资助的课题

\*共同第一作者

\*通讯作者。Tel: 0574-87609951, E-mail: jilindan@nbu.edu.cn

Received: May 7, 2019 Accepted: July 12, 2019

This work was supported by Zhejiang Medical and Health Science and Technology Program (Grant No.2019KY648), and Ningbo Nonprofit Science and Technology Project (Grant No.2019C50097)

<sup>#</sup>These authors contributed equally to this work

\*Corresponding author. Tel: +86-574-87609951, E-mail: jilindan@nbu.edu.cn

网络出版时间: 2019-09-12 13:23:27 URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190912.1323.016.html>

糖尿病与心血管疾病的风险。GDM所引起的糖尿病的恶性代际循环, 将显著影响整个人群的健康。因此, 阐明GDM的发病机制、筛选GDM相关生物标志物, 尽早识别高风险GDM女性显得尤为重要。

近年来大量非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA)被证实与GDM发生和发展有关, 其中包括微小RNA(microRNA, miRNA)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)等<sup>[4]</sup>。本综述将重点讨论几种研究较为广泛的miRNA、lncRNA、circRNA及其在GDM的发生、发展中的生物学作用, 帮助我们更好地了解ncRNA在GDM发生和发展中的作用及分子机制, 为今后的相关研究提供有用的信息。

## 1 miRNA

### 1.1 miRNA的生物学功能

miRNA是长度21~23核苷酸(nucleotide, nt)的高度保守的内源RNA序列, 不编码任何蛋白质。在人类所有细胞类型中miRNA均可表达, 参与细胞生长、分化和凋亡等主要生物学过程。

miRNA的合成是一种复杂的生物学过程。在细胞核中, RNA聚合酶II介导产生初级miRNA(pri-miRNA)。蛋白质复合物Drosha/DGCR8通过识别pri-miRNA的特定茎-环结构, 产生pre-miRNA<sup>[5]</sup>。之后核-细胞质穿梭蛋白Exportin-5能将其转移至细胞质中, 得到较短的双链RNA序列。这些序列通过RNA诱导沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)介导与目标mRNA的3'UTR结合, 导致靶mRNA的翻译受到抑制或降解。

单个miRNA可以调节多个不同的mRNA翻译, 与此同时, 单个mRNA也可以具有针对单个或几个不同miRNA的结合位点, 因此不同的miRNA之间存在相互作用。目前为止最全面的miRNA数据库(miRBase)列出了2 000多种人类成熟miRNA, 计算分析预测后超过60%的人类基因是miRNA的潜在靶标, 表明几乎所有细胞途径都可能受miRNA调节<sup>[6]</sup>。因此当miRNA发挥调节作用时, 与此相关的多种人类疾病包括GDM也可能会受到影响。

### 1.2 GDM中失调的miRNA

miRNA在怀孕期间是重要的代谢和发育调节因子。2013年, 全基因组关联分析表明胎盘中有超过600种miRNA表达<sup>[7-8]</sup>, 而胎盘衍生的miRNA早在妊娠

第6周, 便可以通过外泌体释放到母体循环中去<sup>[9]</sup>, 因此这些胎盘miRNA具有作为胎盘功能障碍和GDM疾病的生物标志物的潜力。

有研究比较妊娠早期和妊娠晚期胎盘之间不同的miRNA表达谱, 发现许多具有致癌和免疫抑制特征的miRNA(如miR-17-92簇和miR-371簇等)在妊娠早期胎盘中强烈表达, 与此相反, 和肿瘤抑制、促进分化并发挥造血活性相关的miRNA(如miR-27和miR-34簇)在妊娠晚期/足月胎盘中强烈表达<sup>[10]</sup>。此外, Li等<sup>[11]</sup>选取妊娠早期、中期和晚期孕妇血浆样本各10例进行测序, 发现妊娠早、中、晚三期分别各有136、108和99种miRNA特异表达, 且在妊娠各个阶段, 同一簇miRNA具有相同的变化趋势。其中miR-200c簇和miR-200b簇在妊娠早期和晚期表达水平较高, 在中期几乎不表达, 而miR-222簇的表达水平则正好相反。不同孕期, 母体血液和胎盘中miRNA表达谱的错乱无疑会对与胎盘缺陷相关的妊娠障碍产生影响, 例如宫内生长受限、先兆子痫和GDM<sup>[11]</sup>。因此, miRNA很可能在GDM发展中起作用。本文选取下述几个研究较为成熟的miRNA及其调控蛋白来探讨其在GDM中的作用机制。

1.2.1 miR-222 Zhao等<sup>[12]</sup>是第一个分析GDM血清miRNA表达的研究团队, 他们通过Taqman低密度芯片鉴定中国16~19孕周GDM妇女血清的miRNA表达, 发现miR-222、miR-132和miR-29a显著下调, 随后再用qRT-PCR扩大样本进行验证, 发现miR-222和miR-29a结果与芯片一致。这些miRNA被认为在葡萄糖稳态、胰岛素敏感性和β细胞功能中发挥作用。与之相似, Pfeiffer等<sup>[13]</sup>在南非人群研究中发现, 13-31孕周GDM患者血清中miR-222、miR-132和miR-29a表达下降, 其中miR-222具有显著的统计学差异。与前两项研究结果相反, Tagoma等<sup>[14]</sup>在妊娠中晚期(23~31周)GDM妇女血清中发现miR-222表达上调。同样地, Shi等<sup>[15]</sup>发现, miR-222在GDM妇女产后网膜脂肪组织中表达上调。功能实验发现, 小鼠3T3-L1脂肪细胞中, miR-222的表达增加抑制了雌激素受体及葡萄糖转运蛋白4的表达, 从而表现出糖代谢障碍、胰岛素抵抗。也有研究人员发现, 妊娠7~23周的美国白人GDM妇女血清中miR-222的表达与对照相比没有差异<sup>[16]</sup>。这些结果的差异可能是由于受试者的人群、生物样本、孕周等因素不同所致。

1.2.2 miR-503  $\beta$ 细胞功能障碍可能是GDM发生的根本原因。Retnakaran等<sup>[17]</sup>发现呋喃脂肪酸代谢物3-羧基-4-甲基-5-丙基-2-呋喃丙酸(3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid, CMPF)通过线粒体功能受损和胰岛素抑制导致GDM和2型糖尿病患者血浆中 $\beta$ 细胞生物合成功能障碍。Xu等<sup>[18]</sup>发现, miR-503是GDM患者胎盘中最显著上调的miRNA之一。此外, GDM患者外周血样品中miR-503也显著上升, 且其表达水平与血糖浓度之间呈现正相关性。进一步功能实验发现, 抑制miR-503的表达促进了细胞增殖和胰岛素分泌并抑制胰腺 $\beta$ 细胞的凋亡。反之, miR-503的过表达则具有相反的作用, 表明miR-503在胰腺 $\beta$ 细胞功能中起重要作用。此外, 研究还发现, 雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)为miR-503的直接靶标, 其与miR-503表达负相关, 干扰mTOR能够逆转miR-503对胰腺 $\beta$ 细胞功能的抑制作用<sup>[18]</sup>。

1.2.3 其他miRNA 在第37~40周之间分娩的GDM女性中miR-518d过度表达, 且与其靶基因过氧化物酶体增殖剂激活受体 $\alpha$ (peroxisome proliferators-activated receptor  $\alpha$ , PPAR $\alpha$ )蛋白浓度呈负相关。PPAR $\alpha$ 作为重要的转录因子, 在孕妇怀孕期间通过调节脂类代谢和能量代谢发挥重要作用, 表明胎盘中miR-518d可能与脂类代谢及能量代谢异常有关<sup>[19-20]</sup>。

Collares等<sup>[21]</sup>通过芯片分析1型、2型糖尿病和GDM外周血样本, 比较它们共有或特异性miRNA表达谱, 并通过ROC曲线发现了两种miRNA(miR-1268表达上调和miR-181a表达下调)可以用作GDM的生物标志物。对miR-1268的功能研究还尚无定论, 然而先前的研究已发现, miR-181a的过表达与诱导2型糖尿病肝脏胰岛素抵抗有关<sup>[22]</sup>。与此同时, 在新发病的1型糖尿病儿童中也发现miR-181a过表达<sup>[23]</sup>。miR-181a的诱导已与1型糖尿病和2型糖尿病相关, 与前两者相比, 该miRNA在GDM中反被抑制<sup>[21]</sup>, 因此miR-181a在GDM病理生理学和疾病标记物方面值得进一步研究。

之后也有研究通过GDM和非GDM患者的胎盘组织进行类似的研究分析, 发现了一组失调的miRNA(miR-508-3p、miR-27a、miR-9、miR-137、miR-92a、miR-33a、miR-30d、miR-362-5p和miR-502等), 他们共同靶向参与表皮生长因子受体信号级联反应的关键基因, 这些miRNA可能参与诱导

GDM患者生产巨大儿<sup>[24]</sup>。除此之外, 高通量测序还发现miR-16、miR-17、miR-19a、miR-19b和miR-20a在GDM中显著上调。生物信息学分析显示, 这些miRNA富集于丝裂原活化蛋白激酶、胰岛素、转化生长因子 $\beta$ 和mTOR信号通路<sup>[25]</sup>。

## 2 lncRNA

### 2.1 lncRNA的生物学功能

与miRNA的短序列不同, lncRNA通常长于200 nt, 甚至可达到100 000 nt以上。lncRNA初级转录物经转录后, 得到类似mRNA的特征, 包括5'加帽、3'多聚腺苷酸化和拼接的特征。lncRNA可以将转录因子引导至特定的作用区域或将其隔离, 或与多种组分相互作用, 从而抑制或激活基因表达, 从而在各种生物过程中发挥重要作用。越来越多的研究已经将lncRNA鉴定为一类新的调节分子, 且lncRNA可充当竞争性内源RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)或RNA海绵, 解除靶基因与miRNA结合, 上调其表达水平<sup>[26]</sup>。因此, lncRNA在GDM的发病机制中的作用也引起广泛的关注。近年来, 多项研究报道了lncRNA H19和lncRNA MALAT1在癌症和糖尿病等疾病中的作用机制<sup>[27-30]</sup>。而GDM作为一种特殊的糖尿病, 其发病机制与糖尿病存在一定的相似性, 因此本文重点选取以上两个lncRNA进行讨论。

### 2.2 GDM中失调的lncRNA

2.2.1 *IGF2/H19* *H19*基因编码一个2 600 nt的多聚腺苷酸化lncRNA分子, 其主要存在于细胞质中, 少量存在于细胞核中, 是目前研究最为透彻的印记基因之一。它在胎盘滋养细胞、胚胎和肝脏等组织中高度表达<sup>[31]</sup>。*H19*印记基因与胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factor 2, *IGF2*)基因相互印记, 可以与miRNA结合阻止其对下游靶基因的抑制<sup>[32]</sup>。

Ding等<sup>[33]</sup>通过小鼠研究发现, F1-GDM后代小鼠尽管出生体重与对照相比没有显著变化, 但3周龄F1-GDM后代小鼠的胰腺重量显著高于对照组。与此同时, F2-GDM后代小鼠表现出与F1-GDM后代小鼠类似的特征, 并可在电镜下观察到胰岛内质网肿胀和紊乱, 提示宫内高血糖环境可导致胰岛细胞破坏。此外, 在F1-GDM和F2-GDM后代小鼠中*IGF2*和*H19*的表达显著下调, 提示*IGF2*和*H19*的失调导致不适当的胰岛素产生和分泌并诱导糖尿病的发生。

然而在人类GDM研究中却得出了与动物研究

不同的结果: GDM患者胎盘和脐带血中 $IGF2$ 表达增加,  $H19$ 表达降低<sup>[34]</sup>。 $H19$ 和 $IGF2$ 印记基因的DNA甲基化改变在胎儿和胎盘发育中起关键作用。人类研究中GDM组 $IGF2$ 差异性甲基化区域(differentially methylated region, DMR)的甲基化水平相对降低,  $H19$  DMR的甲基化水平升高, 表明GDM可以通过改变 $IGF2/H19$ 的甲基化水平影响 $IGF2/H19$ 的表达<sup>[34]</sup>。而小鼠研究中 $IGF2$ 和 $H19$ 的表达下调可能是由 $IGF2$ 和 $H19$ 的DMR高甲基化状态引起<sup>[33]</sup>。人和小鼠中 $IGF2$ 甲基化程度的不同可能因为两者出生体重的差异以及GDM在不同物种之间的作用机制不同所导致的<sup>[35-36]</sup>。

**2.2.2 MALAT1** MALAT1编码基因位于人染色体11q13.1上, 转录本约为8 Kb。不同于其他lncRNA, MALAT1的3'末端高度保守并形成三螺旋结构, 这种结构不仅保护其不被降解, 而且有助于MALAT1从细胞核向细胞质的转运。MALAT1通过调节基因转录, 干扰mRNA切割来参与胚胎发育、肿瘤进展等生理和病理过程<sup>[37]</sup>。在胃癌、甲状腺癌、宫颈癌等多种癌症中MALAT1过表达, 参与调节肿瘤增殖、凋亡、侵袭、转移和血管生成<sup>[38-40]</sup>。除此之外, MALAT1在糖尿病及其并发症的发展中也起到重要的调节作用。MALAT1通过促进葡萄糖诱导的炎症介质影响内皮稳定性, 从而参与糖尿病性动脉粥样硬化、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病心肌等病变<sup>[41-44]</sup>。

虽然已经有许多研究探索MALAT1和糖尿病的关系, 但少有研究关注其与GDM的相关性。Zhang等<sup>[45]</sup>的研究纳入了50例36~40孕周的GDM患者, 通过RT-PCR研究GDM与对照之间MALAT1的血清水平差异。研究发现, MALAT1的表达水平在GDM组显著高于对照组, 且其表达与lncRNA p21( $r=0.333$ ,  $P=0.018$ )和lncRNA H19( $r=0.314$ ,  $P=0.030$ )的表达呈正相关。而Mihailidou等<sup>[46]</sup>发现lncRNA p21的表达受氧化应激诱导, 抑制胰岛细胞增殖和胰岛素合成, 并促进糖尿病的发展。lncRNA H19的失调可导致胰岛素分泌异常并诱导糖尿病的发生<sup>[33]</sup>, 因此MALAT1可能与lncRNA p21和lncRNA H19相互作用从而促进GDM的发生发展。

小鼠胰腺 $\beta$ 细胞中miR-17的条件性缺失会降低葡萄糖耐量和胰岛素分泌<sup>[47]</sup>, 因此有研究通过生物信息软件预测miR-17的结合位点, 结果发现其中有4

个lncRNA与糖尿病相关, 分别为MALAT1、lncRNA p21、H19和HOX基因座转录翻译RNA(HOX transcript antisense RNA, HOTAIR)。

**2.2.3 其他** 除了研究单个lncRNA对疾病的影响, 近年来生物信息学的快速发展给lncRNA研究提供了一条新的研究方向。Lin等<sup>[48]</sup>构建了ceRNA网络, 揭示了lncRNA在2型糖尿病中的调节作用。而Leng等<sup>[49]</sup>在他们基础上通过整合GDM患者的mRNA、miRNA和lncRNA的表达谱并用实验验证相互作用来构建GDM中的lncRNA介导的ceRNA网络(lncRNA-mediated ceRNA network, LCEN)。他们观察到在LCEN中lncRNA显示出特定的拓扑特征, 这与GDM中mRNA的调节关联一致。他们共鉴定了480 023个候选ceRNA相互作用(基因-miRNA-lncRNA), 并构建GDM相关的LCEN。结果发现, 与编码基因和miRNA节点相比, lncRNA节点编码程度更高, 表明lncRNA尽管不编码蛋白质, 但在LCEN中表现出更多的特异性拓扑性质。在核心相关子网中, lncRNA DLEU1表现最高的节点程度, 表明它可能在GDM相关的LCEN中起重要作用。他们还验证了GDM核心相关子网和3个模块能够区别正常葡萄糖耐量个体和GDM患者, 并进一步通过富集分析发现甲状腺激素途径与GDM中的ceRNA相关。这些结果均表明, GDM相关的LCEN可能为GDM的机制提供新的见解, 并有助于发现新的GDM分子生物标志物和治疗策略。

## 3 circRNA

### 3.1 circRNA的生物学功能

circRNA是一种新型内源性非编码RNA, 独特的圆形共价闭合结构使其免于RNA核酸外切酶的降解, 因此比线性RNA具有更高的生物稳定性。circRNA广泛存在于各种生物体中, 诸如人类、小鼠、线虫和植物中均发现了大量的circRNA<sup>[50]</sup>。circRNA的主要功能可以分为两方面, 一方面circRNA通过结合RNA结合蛋白影响mRNA的表达; 另一方面circRNA可与线性RNA平衡调节, 影响mRNA表达。此外还有一些特定的circRNA可以作为miRNA海绵发挥用来调节miRNA靶向基因的转录<sup>[51-52]</sup>, 与人类疾病(如肿瘤、神经退行性疾病和心血管疾病等)具有密切的临床和病理相关性<sup>[53-55]</sup>。Qian等<sup>[56]</sup>探讨了先兆子痫患者胎盘组织中的circRNA表达谱,

提出circRNA可能导致子痫发病。而已有研究表明, circRNA-CDR1可参与调节胰岛素分泌和 $\beta$ 细胞更新, 因此可以推测circRNA也可能与GDM相关<sup>[57]</sup>。

### 3.2 circRNA与GDM

迄今为止, 关于circRNA与GDM之间关系的研究较少。Yan等<sup>[58]</sup>通过对circRNA测序发现中国38~41孕周GDM患者胎盘组织中共有482个异常表达的circRNA, 其中227个circRNA显著上调, 255个circRNA显著下调。这些差异表达的circRNA显著富集通路于糖代谢和脂代谢密切相关。另外一项研究发现了46个差异表达的circRNA, 这些差异circRNA显著富集于晚期糖基化终末产物-受体(advanced glycation end products-receptor for advanced glycation end products, AGE-RAGE)信号通路<sup>[59]</sup>, 该通路在糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变等糖尿病并发症中发挥重要作用<sup>[60]</sup>, 并且该研究还发现, circRNA\_0395在GDM女性胎盘中显著降低, 与妊娠相关血浆蛋白A2(pregnancy associated plasma protein A2, PAPP2)基因共用编码序列, 该基因能够编码妊娠相关蛋白, 与肥胖等代谢疾病有关, 且可以用于预测GDM妊娠巨大儿的发生<sup>[61-62]</sup>。由于circRNA具有作为miRNA海绵这种生物学功能, 他们还通过文献检索了circRNA\_0395的88个靶向miRNA, 其中miR-1273g-3p引起了他们注意。miR-1273g-3p参与急性葡萄糖波动, 是导致内皮功能障碍和自噬的重要因素, 它还通过调节自噬溶酶体途径参与几种糖尿病并发症进展<sup>[63]</sup>。然而遗憾的是, 目前尚未有miR-1273g-3p在妊娠和GDM中的作用报道。因此需要进一步研究来确认GDM中circRNA\_0395与miR-1273g-3p之间的关系。

在胎盘和血液中, 相较于某些线性RNA, circRNA的表达水平要高10倍, 因此可能更适合作为生物标志物。Wu等<sup>[64]</sup>选择了6个circRNA作为GDM的候选生物标志物进行测试, 发现Has\_circRNA\_0054633具有最高的诊断价值, 在妊娠中期和晚期GDM孕妇血清以及胎盘中均高表达。同时Zhao等<sup>[65]</sup>研究表明, Has\_circRNA\_0054633参与细胞周期进程等生物过程调控, 并与分子分解代谢密切相关。细胞周期是细胞生命活动的基本过程,  $\beta$ 细胞增殖受到细胞周期进程的调控, 而 $\beta$ 细胞增殖减少是胰岛素分泌不足的主要原因, 因此Has\_circRNA\_0054633可能通过影响细胞代谢和细胞周期参与GDM的发病过程。

Cdr1as是少数被证明为miRNA海绵的circRNA, 在转基因小鼠 $\beta$ 细胞中miR-7的过表达会导致糖尿病的发生, 而Cdr1as作为miR-7的抑制剂, 在胰岛细胞中过量表达可显著增加胰岛素含量及其分泌<sup>[57]</sup>, 因此Cdr1as可以作为一种解决糖尿病胰岛素分泌不足的新治疗策略, 然而遗憾的是, 还未有报道Cdr1as与GDM之间的关联。因此, 尽管这些报道表明circRNA可能参与GDM, 但这些circRNA指代的GDM发生机制尚未完全阐明, 是否可以将其作为潜在的生物标志物还需要大量实验进行深入研究。

## 4 结论和展望

GDM的致病机制尚未完全阐明, 更好地了解其分子机制将有助于GDM的诊治和易感者的筛选。目前, GDM研究已鉴定了许多miRNA、lncRNA和circRNA, 但由于现有GDM ncRNA研究大多集中于ncRNA表达谱的差异, 且不同的生物样本、不同孕周及所使用的生物学标志物差异等因素都很可能会对结果造成影响, 因此还需统一研究对象标准并进一步通过细胞或动物实验来验证相关ncRNA与GDM的关系。此外, GDM作为一种特殊的糖尿病, 其发病机制与糖尿病存在一定相似性, 且处于怀孕这一特殊时期, 受到怀孕期间饮食和生活方式等因素改变影响。因此探讨ncRNA与GDM的相互作用, 还需了解怀孕这一生理过程中饮食和生活方式等因素的改变与ncRNA的交互作用对GDM的影响。通过上述两个方面的改进, 才可以更好地了解ncRNA在怀孕期间的表达谱变化对GDM发生、发展和预后的影响, 这也将有助于人们更好地了解GDM的发病机制和更好地开展疾病的防控工作。

### 参考文献 (References)

- 1 Abdi H, Hosseinpanah F, Azizi F, Hadaegh F, Amouzegar A. Screening for dysglycemia: A comment on classification and diagnosis of diabetes in american diabetes association standards of medical care in diabetes-2016. Arch Iran Med 2017; 20(6): 389.
- 2 Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract 2018; 138: 271-81.
- 3 International Diabetes Federation (IDF), <https://www.idf.org/>.
- 4 Chen LL. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs. Nat Rev Mol Cell Biol 2016; 17(4): 205-11.
- 5 Alarcon CR, Lee H, Goodarzi H, Halberg N, Tavazoie SF. N6-methyladenosine marks primary microRNAs for processing. Na-

- ture 2015; 519(7544): 482-5.
- 6 Pillar N, Yoffe L, Hod M, Shomron N. The possible involvement of microRNAs in preeclampsia and gestational diabetes mellitus. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29(2): 176-82.
  - 7 Skalis G, Katsi V, Miliou A, Georgiopoulos G, Papazachou O, Vamvakou G, *et al.* MicroRNAs in preeclampsia. *MicroRNA* 2019; 8(1): 28-35.
  - 8 Chen DB, Wang W. Human placental microRNAs and preeclampsia. *Biol Reprod* 2013; 88(5): 130.
  - 9 Mitchell MD, Peiris HN, Kobayashi M, Koh YQ, Duncombe G, Illanes SE, *et al.* Placental exosomes in normal and complicated pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213(4 Suppl): S173-81.
  - 10 Gu Y, Sun J, Groome LJ, Wang Y. Differential miRNA expression profiles between the first and third trimester human placentas. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013; 304(8): E836-43.
  - 11 Li H, Guo L, Wu Q, Lu J, Ge Q, Lu Z. A comprehensive survey of maternal plasma miRNAs expression profiles using high-throughput sequencing. *Clin Chim Acta* 2012; 413(5/6): 568-76.
  - 12 Zhao C, Dong J, Jiang T, Shi Z, Yu B, Zhu Y, *et al.* Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2011; 6(8): e23925.
  - 13 Pheiffer C, Dias S, Rheeder P, Adam S. Decreased expression of circulating miR-20a-5p in South African women with gestational diabetes mellitus. *Mol Diagn Ther* 2018; 22(3): 345-52.
  - 14 Tagoma A, Alnek K, Kirss A, Uibo R, Haller-Kikkatalo K. MicroRNA profiling of second trimester maternal plasma shows upregulation of miR-195-5p in patients with gestational diabetes. *Gene* 2018; 672: 137-42.
  - 15 Shi Z, Zhao C, Guo X, Ding H, Cui Y, Shen R, *et al.* Differential expression of microRNAs in omental adipose tissue from gestational diabetes mellitus subjects reveals miR-222 as a regulator of  $\alpha$  expression in estrogen-induced insulin resistance. *Endocrinology* 2014; 155(5): 1982-90.
  - 16 Wander PL, Boyko EJ, Hevner K, Parikh VJ, Tadesse MG, Sorensen TK, *et al.* Circulating early- and mid-pregnancy microRNAs and risk of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2017; 132: 1-9.
  - 17 Retnakaran R, Ye C, Kramer CK, Connelly PW, Hanley AJ, Sermer M, *et al.* Evaluation of circulating determinants of beta-cell function in women with and without gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7): 2683-91.
  - 18 Xu K, Bian D, Hao L, Huang F, Xu M, Qin J, *et al.* MicroRNA-503 contribute to pancreatic beta cell dysfunction by targeting the mTOR pathway in gestational diabetes mellitus. *EXCLI J* 2017; 16: 1177-87.
  - 19 Bougarne N, Weyers B, Desmet SJ, Deckers J, Ray DW, Staels B, *et al.* Molecular actions of ppar $\alpha$  in lipid metabolism and inflammation. *Endocr Rev* 2018; 39(5): 760-802.
  - 20 Zhao C, Zhang T, Shi Z, Ding H, Ling X. MicroRNA-518d regulates PPAR $\alpha$  protein expression in the placentas of females with gestational diabetes mellitus. *Mol Med Rep* 2014; 9(6): 2085-90.
  - 21 Collares CV, Evangelista AF, Xavier DJ, Rassi DM, Arns T, Foss-Freitas MC, *et al.* Identifying common and specific microRNAs expressed in peripheral blood mononuclear cell of type 1, type 2, and gestational diabetes mellitus patients. *BMC Res Notes* 2013; 6: 491.
  - 22 Zhou B, Li C, Qi W, Zhang Y, Zhang F, Wu JX, *et al.* Downregulation of miR-181a upregulates sirtuin-1 (sirt1) and improves hepatic insulin sensitivity. *Diabetologia* 2012; 55(7): 2032-43.
  - 23 Nielsen LB, Wang C, Sorensen K, Bang-Berthelsen CH, Hansen L, Andersen ML, *et al.* Circulating levels of microRNA from children with newly diagnosed type 1 diabetes and healthy controls: Evidence that miR-25 associates to residual beta-cell function and glycaemic control during disease progression. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 896362.
  - 24 Li J, Song L, Zhou L, Wu J, Sheng C, Chen H, *et al.* A microRNA signature in gestational diabetes mellitus associated with risk of macrosomia. *Cell Physiol Biochem* 2015; 37(1): 243-52.
  - 25 Zhu Y, Tian F, Li H, Zhou Y, Lu J, Ge Q. Profiling maternal plasma microRNA expression in early pregnancy to predict gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 130(1): 49-53.
  - 26 Dhanoa JK, Sethi RS, Verma R, Arora JS, Mukhopadhyay CS. Long non-coding RNA: Its evolutionary relics and biological implications in mammals: A review. *J Anim Sci Technol* 2018; 60: 25.
  - 27 Abdulle LE, Hao JL, Pant OP, Liu XF, Zhou DD, Gao Y, *et al.* Malat1 as a diagnostic and therapeutic target in diabetes-related complications: A promising long-noncoding RNA. *Int J Med Sci* 2019; 16(4): 548-55.
  - 28 Fan W, Peng Y, Liang Z, Yang Y, Zhang J. A negative feedback loop of h19/miR-675/egr1 is involved in diabetic nephropathy by downregulating the expression of the vitamin d receptor. *J Cell Physiol* 2019; 234(10): 17505-13.
  - 29 Si H, Chen P, Li H, Wang X. Long non-coding RNA h19 regulates cell growth and metastasis via miR-138 in breast cancer. *Am J Transl Res* 2019; 11(5): 3213-25.
  - 30 Zhu K, Ren Q, Zhao Y. LncRNA malat1 overexpression promotes proliferation, migration and invasion of gastric cancer by activating the PI3K-AKT pathway. *Oncol Lett* 2019; 17(6): 5335-42.
  - 31 Si X, Zang R, Zhang E, Liu Y, Shi X, Zhang E, *et al.* LncRNA h19 confers chemoresistance in  $\alpha$ -positive breast cancer through epigenetic silencing of the pro-apoptotic gene bik. *Oncotarget* 2016; 7(49): 81452-62.
  - 32 Yan L, Zhou J, Gao Y, Ghazal S, Lu L, Bellone S, *et al.* Regulation of tumor cell migration and invasion by the h19/let-7 axis is antagonized by metformin-induced DNA methylation. *Oncogene* 2015; 34(23): 3076-84.
  - 33 Ding GL, Wang FF, Shu J, Tian S, Jiang Y, Zhang D, *et al.* Transgenerational glucose intolerance with Igf2/H19 epigenetic alterations in mouse islet induced by intrauterine hyperglycemia. *Diabetes* 2012; 61(5): 1133-42.
  - 34 Su R, Wang C, Feng H, Lin L, Liu X, Wei Y, *et al.* Alteration in expression and methylation of Igf2/H19 in placenta and umbilical cord blood are associated with macrosomia exposed to intrauterine hyperglycemia. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148399.
  - 35 Chatterjee A, Eccles MR. DNA methylation and epigenomics: New technologies and emerging concepts. *Genome Biol* 2015; 16: 103.
  - 36 LaRocca J, Binder AM, McElrath TF, Michels KB. The impact of first trimester phthalate and phenol exposure on Igf2/H19 genomic imprinting and birth outcomes. *Environ Res* 2014; 133:

- 396-406.
- 37 Lei L, Chen J, Huang J, Lu J, Pei S, Ding S, *et al.* Functions and regulatory mechanisms of metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1. *J Cell Physiol* 2018; 234(1): 134-51.
- 38 Chen L, Yao H, Wang K, Liu X. Long non-coding RNA malat1 regulates ZEB1 expression by sponging miR-143-3p and promotes hepatocellular carcinoma progression. *J Cell Biochem* 2017; 118(12): 4836-43.
- 39 Huang JK, Ma L, Song WH, Lu BY, Huang YB, Dong HM, *et al.* LncRNA-malat1 promotes angiogenesis of thyroid cancer by modulating tumor-associated macrophage FGF2 protein secretion. *J Cell Biochem* 2017; 118(12): 4821-30.
- 40 Sun R, Qin C, Jiang B, Fang S, Pan X, Peng L, *et al.* Down-regulation of MALAT1 inhibits cervical cancer cell invasion and metastasis by inhibition of epithelial-mesenchymal transition. *Mol Biosyst* 2016; 12(3): 952-62.
- 41 Han Y, Qiu H, Pei X, Fan Y, Tian H, Geng J. Low-dose sinapic acid abates the pyroptosis of macrophages by downregulation of lncRNA-MALAT1 in rats with diabetic atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2018; 71(2): 104-12.
- 42 Hu M, Wang R, Li X, Fan M, Lin J, Zhen J, *et al.* LncRNA malat1 is dysregulated in diabetic nephropathy and involved in high glucose-induced podocyte injury via its interplay with beta-catenin. *J Cell Mol Med* 2017; 21(11): 2732-47.
- 43 Yan B, Tao ZF, Li XM, Zhang H, Yao J, Jiang Q. Aberrant expression of long noncoding RNAs in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(2): 941-51.
- 44 Zhang M, Gu H, Chen J, Zhou X. Involvement of long noncoding RNA MALAT1 in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2016; 202: 753-5.
- 45 Zhang Y, Wu H, Wang F, Ye M, Zhu H, Bu S. Long non-coding RNA malat1 expression in patients with gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 140(2): 164-9.
- 46 Mihailidou C, Papavassiliou AG, Kiaris H. A crosstalk between P21 and UPR-induced transcription factor C/EBP homologous protein (CHOP) linked to type 2 diabetes. *Biochimie* 2014; 99: 19-27.
- 47 Chen Y, Tian L, Wan S, Xie Y, Chen X, Ji X, *et al.* MicroRNA-17-92 cluster regulates pancreatic beta-cell proliferation and adaptation. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 437: 213-23.
- 48 Lin Z, Li X, Zhan X, Sun L, Gao J, Cao Y, *et al.* Construction of competitive endogenous RNA network reveals regulatory role of long non-coding RNAs in type 2 diabetes mellitus. *J Cell Mol Med* 2017; 21(12): 3204-13.
- 49 Leng L, Zhang C, Ren L, Li Q. Construction of a long noncoding RNA-mediated competitive endogenous RNA network reveals global patterns and regulatory markers in gestational diabetes. *Int J Mol Med* 2019; 43(2): 927-35.
- 50 Barrett SP, Wang PL, Salzman J. Circular RNA biogenesis can proceed through an exon-containing lariat precursor. *Elife* 2015; 4: e07540.
- 51 Li HM, Ma XL, Li HG. Intriguing circles: Conflicts and controversies in circular RNA research. *Wiley Interdiscip Rev RNA* 2019; 10(5): e1538.
- 52 Hansen TB, Jensen TI, Clausen BH, Bramsen JB, Finsen B, Damgaard CK, *et al.* Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature* 2013; 495(7441): 384-8.
- 53 Xie H, Ren X, Xin S, Lan X, Lu G, Lin Y, *et al.* Emerging roles of circRNA\_001569 targeting mir-145 in the proliferation and invasion of colorectal cancer. *Oncotarget* 2016; 7(18): 26680-91.
- 54 Zhao Y, Alexandrov PN, Jaber V, Lukiw WJ. Deficiency in the ubiquitin conjugating enzyme UBE2A in alzheimer's disease (AD) is linked to deficits in a natural circular miRNA-7 sponge (circRNA; circs-7). *Genes (Basel)* 2016; 7(12): pii: E116.
- 55 Zhou B, Yu JW. A novel identified circular RNA, circRNA\_010567, promotes myocardial fibrosis via suppressing miR-141 by targeting tgf-beta1. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 487(4): 769-75.
- 56 Qian Y, Lu Y, Rui C, Qian Y, Cai M, Jia R. Potential significance of circular RNA in human placental tissue for patients with pre-eclampsia. *Cell Physiol Biochem* 2016; 39(4): 1380-90.
- 57 Xu H, Guo S, Li W, Yu P. The circular RNA cdr1as, via miR-7 and its targets, regulates insulin transcription and secretion in islet cells. *Sci Rep* 2015; 5: 12453.
- 58 Yan L, Feng J, Cheng F, Cui X, Gao L, Chen Y, *et al.* Circular RNA expression profiles in placental villi from women with gestational diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 498(4): 743-50.
- 59 Wang H, She G, Zhou W, Liu K, Miao J, Yu B. Expression profile of circular RNAs in placentas of women with gestational diabetes mellitus. *Endocr J* 2019; doi: 10.1507/endocrj.ej18-0291.
- 60 Thomas MC, Woodward M, Neal B, Li Q, Pickering R, Marre M, *et al.* Relationship between levels of advanced glycation end products and their soluble receptor and adverse outcomes in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(10): 1891-7.
- 61 Zbucka-Kretowska M, Kuzmicki M, Telejko B, Gosick J, Ciborowski M, Lipinska D, *et al.* First-trimester irisin and fetuin-a concentration in predicting macrosomia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 32(7): 2868-73.
- 62 Kuc S, Wortelboer EJ, Koster MP, de Valk HW, Schielen PC, Visser GH. Prediction of macrosomia at birth in type-1 and 2 diabetic pregnancies with biomarkers of early placentation. *BJOG* 2011; 118(6): 748-54.
- 63 Guo J, Sang Y, Yin T, Wang B, Yang W, Li X, *et al.* miR-1273g-3p participates in acute glucose fluctuation-induced autophagy, dysfunction, and proliferation attenuation in human umbilical vein endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2016; 310(9): E734-43.
- 64 Wu H, Wu S, Zhu Y, Ye M, Shen J, Liu Y, *et al.* Hsa\_circRNA\_0054633 is highly expressed in gestational diabetes mellitus and closely related to glycosylation index. *Clin Epigenetics* 2019; 11(1): 22.
- 65 Zhao Z, Li X, Jian D, Hao P, Rao L, Li M. Hsa\_circ\_0054633 in peripheral blood can be used as a diagnostic biomarker of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2017; 54(3): 237-45.