

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.06.034

lncRNA 和 microRNA 在糖尿病中的研究进展

段秋婷,周晋宇,尹 冶,辉红蕾 综述,王玉明[△] 审校
(昆明医科大学第二附属医院检验科 650000)

[摘要] 糖尿病的发生与胰岛素分泌受损或抵抗密切相关。虽然目前有关胰岛素分泌调节方面的研究已取得很大进展,但未能给临床治疗带来指导性帮助。随着科研水平的提高及对长链非编码 RNA(lncRNA)及微小 RNA 认识的逐渐深入,有学者开始探索非编码 RNA 是否参与调控胰岛素的合成与分泌,并成为糖尿病发病机制研究中的一大热点。因此,应更深入了解胰岛 β 细胞复杂的分泌调控机制,进一步探讨糖尿病发生发展的分子基础,为糖尿病患者的治疗提供新思路,现对 lncRNA 及微小 RNA 与胰岛 β 细胞功能失调的相关性研究综述如下。

[关键词] 糖尿病;长链非编码 RNA;微小 RNA;胰岛 β 细胞
[中图法分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)06-1012-06

Research progress of lncRNA,microRNA and diabetes
DUAN Qiuting,ZHOU Jinyu,YIN Ye,HUI Honglei,WANG Yuming[△]
(Department of Clinical Laboratory,Second Affiliated Hospital of Kunming
Medical University,Kunming,Yunnan 650000,China)

[Abstract] The diabetes occurrence is closely correlated with impairment or resistance of insulin secretion. Although the regulation direction of insulin secretion has been obtained a great advance, but which has not brought the guidance help for its clinical treatment. With the increase of scientific research level and the gradually deepening the recognition on lncRNA and microRNA, some scholars began to explore whether non-coding RNAs are involved in the regulation of insulin synthesis and secretion, moreover which has become a hot spot in the diabetic mechanism research. Therefore the deeper understanding the complex secretory regulation mechanism of islet β-cells, and further exploring the molecular basis of the occurrence and development of diabetes provide a new ideas for the treatment of diabetic patients. This article reviews the correlation between lncRNA and microRNA with the dysfunction of pancreatic β cells.

[Key words] diabetes mellitus;lncRNA;microRNA;pancreatic β cells

近年来,随着人们生活水平的提高及饮食习惯的改变,糖尿病(diabetes mellitus,DM)的患病率逐年上升,并呈现年轻化趋势。有研究显示,2015 年全球成人糖尿病的患病率约为 8.8%,预计到 2040 年患病率将达到 10.4%^[1]。而在中国,糖尿病的患病率为 11.6%,超过世界平均水平^[2]。糖尿病是一种复杂的代谢性疾病,以高血糖为特征,疾病的主要危害在于诸多并发症严重影响患者的生活质量。有研究证实长链非编码 RNA(lncRNA)可能通过表达的上调或抑制、基因多态性、甲基化等多种途径参与糖尿病的发生发展;并且最近越来越多的研究表明,微小 RNA(microRNA,miRNA)也参与了糖尿病的发病过程,在胰岛 β 细胞、胰岛素的生成与分泌及免疫细胞稳态

调节等过程中发挥重要作用,预示其可能成为糖尿病发病机制及诊治方面的一个研究热点。随着人们对糖尿病重视程度的提高以及研究的不断深入,已经有研究发现糖尿病患者血清中 lncRNA 及 miRNA 的表达与健康人存在显著差异,提示 lncRNA 及 miRNA 可能是调控糖尿病的发生发展的重要分子,但具体作用机制的研究仍处于探索阶段^[3]。本文就 lncRNA 及 miRNA 与胰岛 β 细胞功能失调的相关性研究作一综述,旨在为糖尿病患者的临床治疗方案提供新方法、新思路。

1 非编码 RNA 概述

过去很长一段时间研究者的注意力都集中在编码蛋白基因上,然而随着人类基因组学以及二代测序

作者简介:段秋婷(1994—),在读硕士研究生,主要从事临床生物化学与分子生物学方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:wangym992011@163.com。

研究的发展,发现只有约 2% 的基因转录物与蛋白质编码相关。全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)^[4]显示,约有 98% 以上的总基因组被转录,然而,这些转录本大多数是不能编码蛋白质的,被人们认为是基因中的“暗物质”,而被忽视。学者们将这些没有编码蛋白质能力的转录本定义为非编码 RNA (noncoding RNA, ncRNA)。ncRNA 根据大小可分为小 ncRNA (<200 个核苷酸)和长链 ncRNA (> 200 个核苷酸)。其中小 ncRNA 又可分为 miRNA、转运 RNA (transfer RNA, tRNA) 和小核糖核酸 RNA (small nucleolar, sRNA), 而 lncRNA 又可分为正义、反义、双向、基因间、基因内和增强子 lncRNA^[5]。目前在生物学领域研究得较多也是当前研究热点的无异于 lncRNA 与 miRNA,二者在肿瘤及许多疾病中的诊治意义随着研究的进展也变得越来越明朗。

1.1 lncRNA

lncRNA 最早于 2002 年在小鼠的全长 cDNA 文库中发现^[6],其占全部非编码 RNA 的 80%~90%。目前发现大多数的 lncRNA 是由 RNA 聚合酶 II 转录生成,虽然 lncRNA 缺乏开放阅读框,缺乏编码特异蛋白质的能力,但能以 RNA 的形式通过与蛋白质、DNA 或 RNA 相互作用,在表观遗传学水平、转录水平及转录后水平等多种层面调控基因的表达,并参与基因印迹、染色质重塑、细胞周期调控、剪接调控、mRNA 降解和翻译调控等重要的生物学过程^[7-8]。随着科研水平的不断提高及科学技术的飞速发展,如高通量测序技术的开发、大规模 lncRNA cDNA 文库的建立及基因芯片技术的迅猛发展等,人们已经从基因层面探索慢性病发生的分子机制,现已发现 lncRNA 的异常表达与许多疾病如肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病及糖尿病等复杂疾病的发生发展密切相关^[9]。

1.2 miRNA

miRNA 是由 19~22 个核苷酸组成的非编码小 RNA 分子,通过靶向特定的信使 RNA (mRNA) 调控基因表达,其与 mRNA 3'-未翻译结构域序列互补结合,在转录后水平抑制目的基因的表达,进而影响蛋白质的翻译,具有时序特异性、组织表达特异性及高度的保守性^[10]。miRNA 由细胞和组织释放,在包括血清、血浆在内的许多生物体液中以无细胞循环形式存在,最初被认为是肿瘤研究中很有前途的生物标志物,现在已经扩展到包括糖尿病在内的其他疾病。miRNA 在多种生物进程中发挥了重要作用,如血管的生成、肿瘤的侵袭与转移、个体的生长、分化及细胞凋亡等^[11-12]。大量研究表明 miRNA 的失调可能导致各种疾病的发生和发展,如癌症^[13-14]、心血管疾病^[15]、

糖尿病^[16]等。

1.3 lncRNA 与 miRNA 的相互作用

现阶段研究表明,无论是 lncRNA 还是 miRNA 广泛参与了多种病理生理过程,且在疾病的发生发展过程中扮演着角色。近年来,大量学者发现 lncRNA 与 miRNA 之间还存在着相互调控的关系^[17-19]。如 lncRNA 可以作为“分子海绵”,以诱饵的方式吸附一些特定的 miRNA,从而阻断 miRNA 对下游基因的抑制作用,使靶基因的功能得以恢复;lncRNA 与 miRNA 之间还存在着竞争关系,可竞争性地与靶基因结合,从而减弱 miRNA 对靶基因的抑制作用,增加其稳定性^[20-21];此外某些 lncRNA 还可通过细胞内的剪切作用形成 miRNA 的前体^[22]。

2 糖尿病的分型与发病机制

糖尿病是一种严重影响人类健康和生活质量的慢性全身代谢性疾病,世界卫生组织将它和肿瘤、心脑血管疾病一起列为世界范围的三大难症,其发病机制尚不完全清楚。目前认为是环境、饮食、遗传因素及免疫因素相互作用,引起胰岛 β 细胞的功能失调甚至凋亡,从而诱发胰岛素分泌不足或产生胰岛素抵抗,导致患者的血糖升高^[23]。糖尿病的主要特征就是血糖升高,如果是由于胰岛 β 细胞破坏而导致胰岛素的绝对缺乏引起血糖升高就称之为 1 型糖尿病(又称为胰岛素依赖型糖尿病, T1DM),其发病机制以胰岛素抵抗为主伴胰岛素相对缺乏。以胰岛素分泌受损为主伴胰岛素抵抗则为 2 型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病, T2DM), T1DM、T2DM 是糖尿病的两种主要类型。胰岛素是人体内唯一能降低血糖的激素,主要由胰岛 β 细胞分泌,若其数量不足或功能缺失而不足以满足机体能量代谢的需要时,个体分泌胰岛素的能力便会下降,继而发生糖、脂代谢紊乱,而高糖环境的反馈调节亦会加剧 β 细胞的功能失调,最终导致糖尿病的发生以及全身重要脏器的损害。糖尿病的并发症多,对人体多种组织和器官如眼、肾、心脏、血管、神经等均可产生严重影响。目前临床上针对 T1DM 的治疗仍是胰岛素替代治疗,因为供体的短缺使得同种异体胰岛细胞移植变得越来越渺茫,而异种异体胰岛细胞移植治疗及干细胞治疗仍处于研究阶段,因生物安全性等原因尚不能应用于临床。

3 lncRNA 与糖尿病

已有研究对人类细胞转录基因组测序发现,在人类胰岛中识别出多达 1 100 余种 lncRNA,而其中在胰岛中高度特异性表达的占 55%,并且多位于参与调控胰岛 β 细胞发育和功能的转录因子的基因组附近。MORÁN 等^[24]报道了人类胰岛 β 细胞 lncRNA 的表达谱,发现了 1 128 个胰岛特异性 lncRNA,且多数与

胰岛分化过程有关。因此,认为 lncRNA 可能参与调节胰岛 β 细胞的分化和发育,在糖尿病发生、发展过程中起重要的调控作用。RUAN 等^[3]通过分析 30 例糖尿病患者及 30 例健康人外周血中 lncRNA 表达谱发现,lncRNA-p3134 的表达存在显著差异,并与胰岛素抵抗水平及空腹 C 肽的水平呈正相关。随后在细胞实验及动物实验中过表达 lncRNA-p3134 后,胰岛素转运相关的转录因子 Glut2 及胰岛素合成相关的转录因子 Pdx1、MafA 等的表达均明显高于健康对照组,导致胰岛素的合成及分泌增多;此外实验用特异性抑制剂阻断 PI3K/AKT 信号通路后,过表达的 lncRNA-p3134 对胰岛素分泌的影响明显减弱,因此认为 lncRNA 可能通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路来维持胰岛 β 细胞的功能,并可以减少高血糖状态下引起的细胞凋亡^[25]。最近有文章指出 lncRNA 生长停滞特异性转录本 5(GAS5)与糖尿病的发生显著相关,糖尿病患者外周血中 GAS5 表达明显低于非糖尿病志愿者,通过分析 96 例受试者外周血中 lncRNA 发现,糖尿病患者血清中 lncRNA GAS5 的表达水平降低,并且当糖尿病患者的糖化血红蛋白大于 5.9 mmol/L 时 lncRNA GAS5 的表达水平显著下降,同时指出当 lncRNA GAS5 表达水平低于 10 ng/txl 时患糖尿病的概率较健康人增加了 12 倍^[26-27]。在 β 细胞系 MIN6 细胞中干扰 GAS5 的表达后,Pdx1 和 MafA 等转录因子表达降低,影响胰岛素基因的转录,阻滞细胞周期的进程,使细胞停滞在 G_1 期,进而影响胰岛素的合成和分泌^[28]。目前认为 lncRNA GAS5 表达下调可能促进了糖尿病的发生,可以作为糖尿病早期诊断的生物标志物^[29]。

有研究证实了 lncRNA β linc1 在胰腺中含量最高,并且 β linc1 的恒定对于维持胰岛 β 细胞的数量和功能有重要作用。在成年小鼠中敲除 β linc1 后,发现胰岛特异性转录因子下调,胰岛发育缺陷,胰岛素合成分泌减少,使得体内葡萄糖平衡破坏,最终导致糖尿病的发生。曹丽华等^[30]通过在小鼠体内干扰 lncRNA 牛磺酸调节基因 1(TUG1)的表达后,观察发现与正常组相比其血清中的胰岛素水平显著下降,可能是通过影响转录因子 Glut2、Pdx1、MafA 及 Neuro D 等的表达来影响胰岛素的合成及分泌,TUG1 在胰岛细胞中高表达,由此推测其可能参与了糖尿病的发生。国外有学者发现干扰 lncRNA TUG1 的表达后,促凋亡蛋白半胱氨酸蛋白酶(caspase)-3、caspase-9、caspase-12 的表达增加而抗凋亡蛋白 bcl-2 的表达下降,导致细胞凋亡增多,从而表现为血糖增高,随之在高血糖的刺激下 TUG1 的表达进一步降低,细胞凋亡进一步增多,在这样一个恶性循环下进展为糖尿

病^[31]。因此,下调 lncRNA TUG1 的表达可能引起胰腺 β 细胞功能失调从而导致糖尿病的发生,可能是糖尿病的发病机制之一。

4 miRNA 与糖尿病

大量研究证实胰岛 β 细胞的基因表达及 miRNA 表达水平都受到机体血糖水平的实时调控,失调的 miRNA 会对 β 细胞的发育和功能产生影响。miRNA 与 β 细胞数量和功能及免疫系统稳态的调控密切相关,并且可直接或间接参与胰岛细胞的发育、糖代谢、糖尿病及其并发症的发生,因此是糖尿病发病机制的主要参与者^[32-33]。在 T1DM 的发病初期,免疫细胞入侵人体的胰岛,导致 β 细胞功能丧失,从而改变其基因表达水平。SALAMA 等^[34]报道了循环 miRNA 在糖尿病免疫系统调节中的作用,他们发现胰腺 β 细胞来源的 miRNA 可诱导原发性小鼠树突状细胞促炎性细胞因子[肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 α -干扰素(IFN- α)、白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-6(IL-6)]或抑制性细胞因子[白细胞介素-10(IL-10)]的分泌。值得注意的是,miR-29b 与 TLR7 相互作用,刺激树突状细胞产生多种细胞因子和趋化因子。此外,在自身免疫性糖尿病过继转移免疫细胞的小鼠模型中,由于 miR-29b 的全身性传递作用,抗原特异性 T 细胞反应和疾病发生率降低,而在体外,从 β 细胞中获得的外泌体则呈现特异性 miRNA 表达谱,包括 miR-29b。因此研究认为 β 细胞特异性 miRNA(如 miR-29b),可以通过受体配体相互作用,招募先天免疫细胞来调节自身免疫应答^[34]。KAMESWARAN 等^[35]在人类 14q32 号染色体上的印迹位点上发现了一簇 miRNA,该位点在人类 β 细胞中高度特异性表达,而在 T2DM 患者器官供体的胰岛中显著下调,实验使用紫外交联免疫沉淀结合高通量测序(HITS-CLIP)技术确定了染色体 14q32 上 miRNA 的疾病相关靶点,如 IAPP 和 TP53INP1,这些 miRNA 在人类胰岛上的过表达导致了 β 细胞凋亡的增加,说明 miRNA 在糖尿病发病机制中发挥了重要作用。一些研究表明解除对包括 miR-15、miR-21、miR-144、miR-150 和 miR-192 在内的多种 miRNA 的调控可影响糖尿病的发病机制,因此,多种 miRNA 的鉴定有助于更好地理解与糖尿病发病相关的分子通路。此外,miRNA 还可作为糖尿病诊断、预后和治疗的生物标志物^[36]。研究发现,当用高水平的葡萄糖刺激成人的胰岛 β 细胞引起 miR-375 下调,而下调的 miR-375 可通过对其靶点如 Mtpn 和 PDK1 抑制的解除来促进胰岛素的分泌。相反,上调 miR-375 则可降低糖诱导的胰岛素的增殖和胰岛素基因的转录,减少糖诱导的胰岛素的分泌^[37-38]。WEN 等^[39]在研究中指出 miR-145 可能参

与了 HepG2 细胞中抵抗素诱导的胰岛素抵抗的形成,他们发现上调 miR-145 可以通过 AKT 和 IRS-1 的磷酸化抑制 HepG2 细胞对葡萄糖的摄取,并导致肝细胞内胰岛素抵抗;此外,他们的结果表明 p65 对抵抗素上调 miR-145 具有关键作用。染色质免疫沉淀(ChIP)显示 p65 与 miR-145 的启动子区域结合。这些发现提示 miR-145 通过 p65 通路在抵抗素诱导的胰岛素抵抗中发挥重要作用。DOOLEY 等^[40]观察到具有多个独立功能的 miR-29 家族,研究发现 miR-29a(而不是 miR-29c)是体内胰岛素分泌的正调节物,在未折叠的蛋白质应激后,胞吐机制的失调使 β 细胞对糖尿病敏感性增强,从而可以有效预防糖尿病的发生;相反,在肝脏中 miR-29a 和 miR-29c 都是通过磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)调节胰岛素信号传导的重要负调节剂,可以增强胰岛素抵抗,这些结果说明 miR-29 家族对糖尿病有强大的调节功能。

5 lncRNA、miRNA 相互作用与糖尿病的相关性

H19 作为“分子海绵”可抑制 miRNA let-7, 报道 H19 在 T2DM 患者和胰岛素抵抗型啮齿动物的肌肉中明显减少,并且这种减少导致了 let-7 的生物利用度增加,引起 let-7 靶点表达减少。体外实验表明,敲除 H19 会导致胰岛素信号的减弱及葡萄糖摄取减少,此外,急剧升高的胰岛素可下调 H19 的表达,其机制是胰岛素磷酸化 KH 型剪接调控蛋白(KSRP)激活 PI3K/蛋白激酶 B(AKT)信号通路,促进了 let-7 的生成,介导了 H19 紊乱。说明 lncRNA 与 miRNA 之间这种双反馈调节回路有助于肌细胞中葡萄糖的调控。另有研究发现,lncRNA MIAT 发挥竞争性内源性 RNA (ceRNA) 的作用,与内皮生长因子(VEGF)、miR-150-5p 形成反馈环,从而调节内皮细胞功能,诱发糖尿病视网膜微血管病变^[41]。

6 结语和展望

但是,lncRNA 和 miRNA 参与糖尿病的发病机制尚不完全清楚,可能通过 lncRNA 表达的上调或者下调、lncRNA 甲基化、lncRNA 基因多态性等多种方式导致糖尿病的发病,而在此过程中,可能是 1 个 lncRNA 同时经过多种方式起作用也可能是多个 lncRNA 协同发挥作用;而是否可以通过早期对 lncRNA 的筛查来预防糖尿病的发生或者通过上调或者下调 lncRNA 的表达来治疗糖尿病,仍需要开展更多研究证实;此外,miRNA 与 β 细胞数量和功能及免疫系统稳态的调控密切相关,并且可直接或间接参与胰岛细胞的发育、糖代谢及糖尿病及其并发症的发生,是糖尿病发病机制的主要参与者,检测特定组织或体液的特定 miRNA 水平可能会用于预测糖尿病危险因素。在未来,更有可能将 miRNA 作为治疗的靶

点,通过改善关键 miRNA 表达来治疗糖尿病;而 lncRNA 与 miRNA 相互调控在糖尿病发病机制中的作用,目前国内外还鲜有研究。现阶段人们对 lncRNA 及 miRNA 的认识还只是冰山一角,随着基因测序和分析技术的发展,将会发现更多与糖尿病相关的差异性表达的 lncRNA 和 miRNA,通过研究其生物学功能及其在糖尿病中的调控机制,能够更全面地探索疾病的发生机制,寻找新的疾病诊断标志物及治疗靶点,为临床预防及治疗提供新的思路和方法。

参考文献

- [1] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES J D, HUANG Y, et al. IDF diabetes atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017(128):40-50.
- [2] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *Jama*, 2013, 310(9):948-959.
- [3] RUAN Y, LIN N, MA Q, et al. Circulating lncRNAs analysis in patients with type 2 diabetes reveals novel genes influencing glucose metabolism and islet β -cell function [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1):335-350.
- [4] UCHIDA S, DIMMELER S. Long noncoding RNAs in cardiovascular diseases [J]. *Circulat Res*, 2015, 116(4):737-750.
- [5] THUM T, CONDORELLI G. Long noncoding RNAs and microRNAs in cardiovascular pathophysiology [J]. *Circulat Res*, 2015, 116(4):751-762.
- [6] OKAZAKI Y, FURUNO M, KASUKAWA T, et al. Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60 770 full-length cDNAs [J]. *Nature*, 2002, 420 (6915):563-573.
- [7] ULITSKY I, BARTEL D P. lincRNAs: genomics, evolution, and mechanisms [J]. *Cell*, 2013, 154(1):26-46.
- [8] ENGREITZ J M, HAINES J E, PEREZ E M, et al. Local regulation of gene expression by lncRNA promoters, transcription and splicing [J]. *Nature*, 2016, 539(7629):452-455.
- [9] YANG G, LU X, YUAN L. LncRNA: a link between RNA and cancer [J]. *Biochimica Et bio-*

- physica Acta, 2014, 1839(11):1097-1009.
- [10] MITCHELL P S, PARKIN R K, KROH E M, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(30):10513-10518.
 - [11] MOHAMMADI M, GOODARZI M, JAAFARI M R, et al. Circulating microRNA: a new candidate for diagnostic biomarker in neuroblastoma[J]. Cancer Gene Therapy, 2016, 23(11):371-372.
 - [12] MASHREGHI M, AZARPARA H, BAZAZ M R, et al. Angiogenesis biomarkers and their targeting ligands as potential targets for tumor angiogenesis[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(4):2949-2965.
 - [13] MORIDIKIA A, MIRZAEI H, SAHEBKAR A, et al. MicroRNAs: potential candidates for diagnosis and treatment of colorectal cancer[J]. J Cell Physiol, 2017, 233(2):901-913.
 - [14] MIRZAEI H, FATHULLAHZADEH S, KHAN-MOHAMMADI R, et al. State of the art in microRNA as diagnostic and therapeutic biomarkers in chronic lymphocytic leukemia[J]. J Cell Physiol, 2017, 233(2):888-900.
 - [15] HOSEINI Z, SEPAHVAND F, RASHIDI B, et al. NLRP3 inflammasome: its regulation and involvement in atherosclerosis[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(3):2116-2132.
 - [16] HE Y, DING Y, LIANG B, et al. A systematic study of dysregulated microRNA in type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3):456-478.
 - [17] BALLANTYNE M D, MCDONALD R A, BAKER A H. LncRNA/microRNA interactions in the vasculature[J]. Clin Pharmacol Thera, 2016, 99(5):494-501.
 - [18] ZHANG Y, CHEN Z, LI M J, et al. Long non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 regulates the expression of Gli2 by miR-202 to strengthen gastric cancer progression[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 85:264-271.
 - [19] XUE Y, NI T, JIANG Y, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits tumorigenesis and enhances radiosensitivity by suppressing miR-135b expression in non-small cell lung cancer[J]. Oncol Res, 2017, 25(8):1305-1316.
 - [20] CHEN L L, ZHAO J C. Functional analysis of long noncoding RNAs in development and disease[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 825:129-158.
 - [21] THOMSON D W, DINGER M E. Endogenous microRNA sponges: evidence and controversy[J]. Nat Rev Gene, 2016, 17(5):272-283.
 - [22] BONIFACIO E, KRUMSIEK J, WINKLER C, et al. A strategy to find gene combinations that identify children who progress rapidly to type 1 diabetes after islet autoantibody seroconversion[J]. Acta Diabetologica, 2014, 51(3):403-411.
 - [23] PULLEN T J, RUTTER G A. Could lncRNAs contribute to β -cell identity and its loss in type 2 diabetes? [J]. Biochem Soc Trans, 2013, 41(3):797-801.
 - [24] MORÁN I, AKERMAN I, VAN D, et al. Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes[J]. Cell Meta, 2012, 16(4):435-448.
 - [25] SUN C, XUE L, ZHU Z, et al. Insights from lncRNAs profiling of min6 beta cells undergoing inflammation[J]. Med Inflam, 2016, 2016:1-10.
 - [26] CARTER G, MILADINOVIC B, PATEL AA, et al. Circulating long noncoding RNA GAS5 levels are correlated to prevalence of type 2 diabetes mellitus[J]. Bba Clin, 2015(4):102-107.
 - [27] LIU Y, ZHENG L, WANG Q, et al. Emerging roles and mechanisms of long noncoding RNAs in atherosclerosis[J]. Int J Cardiol, 2017(228):570-582.
 - [28] 金飞燕. 长非编码 RNA Gas5 在小鼠胰岛 β 细胞功能中的作用研究[D]. 南京:南京医科大学, 2015.
 - [29] 陈桐, 范秋灵, 崔靖彬, 等. 糖尿病和糖尿病肾病患者血清 lncRNA GAS5/miR-21 的诊断效能[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(12):906-912.
 - [30] 曹丽华, 殷丹丹, 夏成才, 等. lncRNA TUG1 在胰岛 β 细胞分泌胰岛素中的功能研究[J]. 现代生物学进展, 2017, 17(25):4847-4851.
 - [31] YIN D, ZHANG E, YOU L, et al. Downregulation of lncRNA TUG1 affects apoptosis and in-

- sulín secretion in mouse pancreatic β cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(5):1892-1904.
- [32] GUAY C, REGAZZI R. New emerging tasks for microRNAs in the control of β -cell activities [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(12):2121-2129.
- [33] LU H, HAO L, LI S, et al. Elevated circulating stearic acid leads to a major lipotoxic effect on mouse pancreatic beta cells in hyperlipidaemia via a miR-34a-5p-mediated PERK/p53-dependent pathway[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(6):1247-1257.
- [34] SALAMA A, FICHO N, ALLARD M, et al. MicroRNA-29b modulates innate and antigen-specific immune responses in mouse models of autoimmunity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e106153.
- [35] KAMESWARAN V, BRAMSWIG N C, MCKENNA L B, et al. Epigenetic regulation of the dkl1-meg3 microrna cluster in human type 2 diabetic islets[J]. *Cell Metabolism*, 2014, 19(1):135-145.
- [36] FERNANDEZVALVERDE S L, TAFT R J, MA TTICK J S. MicroRNAs in p-cell biology, insulin resistance, diabetes and its complications[J]. *Diabetes*, 2011, 60(7):1825-1831.
- [37] HASHIMOTO N, KIDO Y, UCHIDA T, et al. Ablation of PDK1 in pancreatic beta cells induces diabetes as a result of loss of beta cell mass[J]. *Nat Gene*, 2006, 38(5):589.
- [38] LI Y, XU X, LIANG Y, et al. miR-375 enhances palmitate-induced lipoapoptosis in insulin-secreting NIT-1 cells by repressing myotrophin (V1) protein expression [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2010, 3(3):254-264.
- [39] WEN F, YANG Y, JIN D, et al. MiRNA-145 is involved in the development of resistin-induced insulin resistance in HepG2 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 445(2):517-523.
- [40] DOOLEY J, GARCIA-PEREZ J E, SREENIVASAN J, et al. The microRNA-29 family dictates the balance between homeostatic and pathological glucose handling in diabetes and obesity[J]. *Diabetes*, 2016, 65(1):53-61.
- [41] YAN B, YAO J, LIU J Y, et al. lncRNA-MIAT regulates microvascular dysfunction by functioning as a competing endogenous rnanovelty and significance[J]. *Circulat Res*, 2015, 116(7):1143-1156.
- (收稿日期:2019-06-11 修回日期:2019-10-28)
- (上接第 1011 页)
- [30] DURAES L C, STOCCHI L, STEELE S R, et al. The relationship between clavien-dindo morbidity classification and oncologic outcomes after colorectal cancer resection [J]. *Ann Surg Oncol*, 2018, 25(1):188-196.
- [31] MEYER L A, SHI Q, LASALA J, et al. Comparison of patient reported symptom burden on an enhanced recovery after surgery (ERAS) care pathway in patients with ovarian cancer undergoing primary vs. interval tumor reductive surgery [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(3):501-508.
- [32] WANG X S, SHI Q, WILLIAMS L A, et al. Validation and application of a module of the MD Anderson Symptom Inventory for measuring perioperative symptom burden in patients with gynecologic cancer (the MDASI-PeriOp-GYN) [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(3):492-500.
- [33] ARDO N P, LOIZZI D, PANARITI S, et al. Enhanced recovery pathways in thoracic surgery from Italian VATS group: nursing care program [J]. *J Thorac Dis*, 2018, 10(Suppl 4):S529-534.
- [34] 朱桂玲, 孙丽波, 王江滨. 快速康复外科理念与围手术期护理 [J]. *中华护理杂志*, 2008, 43(3):264-265.
- [35] ROBERTS J, FENECH T. Optimising patient management before and after surgery [J]. *Nurs Manag (Harrow)*, 2010, 17(6):22-24.
- [36] 徐虹霞, 潘红英, 王宏伟. 加速康复外科实施过程中导航护士角色的设立及实践 [J]. *中华护理杂志*, 2017, 52(5):530-534.
- [37] 王霄霄, 方秀新, 吕小芹. 加速康复外科护理人力资源配置研究 [J]. *护理学杂志*, 2018, 33(13):46-49.
- (收稿日期:2019-08-30 修回日期:2019-12-30)