

· 综述 ·

非编码 RNA 在糖尿病认知障碍中的作用

韦茂英 晏蔚田 魏璠 魏军平

中国中医科学院广安门医院内分泌科, 北京 100053

通信作者: 魏军平, Email: weijunping@126.com

【摘要】 糖尿病是全球性公共卫生问题, 尤其是在发展中国家。而认知功能障碍是糖尿病的脑微血管并发症之一, 其发病机制复杂, 治疗也较为棘手。非编码 RNA 是一类不编码蛋白质的功能性 RNA 分子, 具有丰富的生物学功能, 已证实与糖尿病、神经退行性疾病等密切相关。近年来研究发现, 一些微小 RNA、长链非编码 RNA 及环状 RNA 的异常表达参与了糖尿病认知障碍的发生、发展过程, 对其进行深入探讨, 有望为糖尿病认知障碍发病机制的研究提供新线索, 为糖尿病认知障碍的临床治疗提供新策略。

【关键词】 糖尿病认知障碍; 微小 RNA; 长链非编码 RNA; 环状 RNA

基金项目: 中国中医科学院中医药“一带一路”国际合作专项 (GH201907)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200322-03060

Effects of non-coding RNA in diabetic cognitive impairment Wei Maoying, Yan Weitian, Wei Fan, Wei Junping. Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: Wei Junping, Email: weijunping@126.com

【Abstract】 Diabetes mellitus is a global public health problem, especially in developing countries. Cognitive impairment is one of the cerebral microvascular complications of diabetes mellitus, its pathogenesis is complex and the treatment is difficult. Non-coding RNA is a kind of functional RNA which does not encode protein and has rich biological functions. It has been proved to be closely related to diabetes mellitus, neurodegenerative diseases and so on. Recently, many studies have found that the abnormal expression of some miRNAs, lncRNAs and circRNAs were involved in the occurrence and development of diabetic cognitive impairment. Further research will provide new clues for the study of the pathogenesis of diabetic cognitive impairment and new strategies for the clinical treatment of diabetic cognitive impairment.

【Key words】 Diabetic cognitive impairment; MicroRNA; Long non-coding RNA; Circular RNA

Fund program: "One belt, One road" International Cooperation Program in Traditional Chinese Medicine of China Academy of Chinese Medical Sciences (GH201907)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200322-03060

糖尿病可引起包括中枢神经系统在内的多组织、多器官、多系统的损害, 有报道称, 糖尿病与认知障碍和痴呆风险增加有关, 糖尿病患者发生认知障碍的风险是正常人的 2 倍^[1]。近期的一项横断面研究显示, 2 型糖尿病合并认知障碍非痴呆和痴呆的患病率分别为 28.3% 和 9.5%, 糖尿病发病时间、HbA1c 水平、严重低血糖病史等与糖尿病认知障碍 (diabetic cognitive impairment, DCI) 风险增加显著相关^[2]。目前对于 DCI, 只有控制血糖、血脂、营养脑神经、改善脑循环等对症治疗。因此, 迫切需要在疾病早期阶段寻找新的生物标志物及治疗靶点, 近

年来表观遗传学的发展为 DCI 的研究提供了一个新方向, 目前已经发现一些失调的非编码 RNA (ncRNAs) 参与 DCI 的发生、发展过程, 本文对此进行综述。

1 ncRNAs

分子生物学中一个长期存在的定理是: DNA 充当信使 RNA 转录的模板, 信使 RNA 充当蛋白质翻译的蓝图。虽然高达 90% 的真核生物基因组可以转录, 但只有 1% ~ 2% 的转录本可以编码蛋白质, 而其余的可归类为 ncRNAs。ncRNAs 通常指不编码蛋白质的 RNA, 但这并不意味着这种 RNA 既不包

含信息也不具有功能,它们广泛参与转录和转录后调控、染色质修饰、蛋白质功能调控等过程,与人类疾病的发生、发展密切相关。ncRNAs按大小可分为两类:短于 200 个核苷酸的短链非编码 RNA (sncRNAs)和长于 200 个核苷酸的长链非编码 RNA (lncRNAs)。sncRNAs可分为微小 RNA (miRNAs)、小干扰 RNA (siRNAs)、小核仁 RNA (snoRNAs)、PIWI蛋白质相互作用的 RNA (piRNAs)等,其中 miRNAs、lncRNAs、circRNAs是目前代谢性疾病、神经退行性疾病等的研究热点^[3-4]。

2 ncRNAs 与 DCI

2.1 miRNAs 与 DCI miRNAs 是由 20~24 个核苷酸组成的 ncRNA,通过与靶基因 mRNA 的 3'非翻译区结合,在转录后水平调控基因的表达。既往有报道称 miRNAs 在中枢神经系统中最为丰富,已知的 miRNAs 中有 50% 存在于大脑,包括大脑皮层和海马,对神经元分化、树突发育和突触可塑性等至关重要^[5]。miRNAs 的失调会加速认知能力的下降,增加神经功能障碍。目前越来越多的研究表明,miRNAs 广泛参与 DCI 病理过程的调节。

2.1.1 miRNA-384-5p miRNA-384-5p 是一种参与神经功能调节的特异性 miRNA,可调控巨噬细胞自噬,参与糖尿病脑病的发生、发展。Wang 等^[6]发现,在链脲佐菌素 (STZ) 诱导的 C57BL/6 小鼠脑内,巨噬细胞 miRNA-384-5p 表达水平显著降低,而自噬增强。双荧光素酶报告证实,自噬基因 Beclin1 是 miRNA-384-5p 的靶基因,因此自噬活性的增强与 miRNA-384-5p 对 Beclin-1 蛋白翻译的抑制作用减弱有关。同时,研究还证实,对 miRNA-384-5p 的再表达可显著减少脑内炎性巨噬细胞的数量,减轻 STZ 诱导的糖尿病模型小鼠的脑损伤。

2.1.2 miRNA-135a-5p 有报道称,db/db 小鼠骨骼肌中 miRNA-135a 的表达上调,而体内沉默 miRNA-135a 可显著减轻高血糖状态,改善糖耐量^[7]。miRNA-135a 有两种剪切体,即 miRNA-135a-5p 和 miRNA-135a-3p。Pons-Espinal 等^[8]研究发现,下调 miRNA 135a-5p 的表达可促进小鼠齿状回神经前体细胞的增殖,导致静息小鼠齿状回中神经再生增加,推测其可能通过影响下游 1,4,5,-三磷酸肌醇信号转导而发挥作用。Sox6 是早期神经元分化的重要调节因子,也是 miRNA-135a-5p 的潜在靶点,能与 CD44 的启动子直接结合,过表达 Sox6 可以逆转 miRNA-135a-5p 介导的神经元分化和树突发育,

miRNA-135a-5p/Sox6/CD44 轴为探讨神经元分化提供了一个新的分子机制^[9]。

2.1.3 miRNA-146a 丰富环境是指将实验动物饲养在更加复杂的生存和社会交往环境中,相对于标准环境,其具有更新鲜多变的生活环境、更广阔的自由活动空间及群居动物间更多地密切接触。该概念是由 Hebb 于 1947 年首次提出,旨在探讨环境对脑损伤后脑功能恢复的影响,此后在神经退行性疾病方面被大量研究。Kubota 等^[10]报道,丰富环境可通过刺激内源性骨髓间充质干细胞分泌外泌体 miRNA-146a,降低晚期糖基化终末产物诱导的星形胶质细胞白介素 1 受体相关激酶 1 (IRAK1)、核因子- κ B 和肿瘤坏死因子 (TNF)- α 的表达,抑制炎症反应,改善糖尿病大鼠的认知功能。化学合成的 miRNA 模拟物可经鼻腔给药的方式有效传递到海马。Mai 等^[11]发现,通过鼻腔给予 miRNA-146a 激动剂能改善淀粉样前体蛋白/早老素 1 (APP/PS1) 转基因小鼠的行为和认知功能障碍,推测其与抑制海马胶质细胞活化、减轻神经炎症反应、降低脑内淀粉样 β 蛋白 (A β) 水平和细胞内微管相关蛋白 (tau) 高磷酸化等有关。Kalani 等^[12]研究表明,与 db/m 小鼠相比,db/db 小鼠脑内 miRNA-146a 表达显著下调。TargetScan 生物信息分析显示:miRNA-146a 序列可识别朊蛋白 (PrP) 保守序列的 87~93 bp,将携带 miRNA-146a 的小鼠脑内皮细胞源性外泌体注入 db/db 小鼠脑室,可以在一定程度上降低 PrP 水平,恢复短期记忆功能。

2.1.4 miRNA-23b-3p 沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 是依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的组蛋白去乙酰化酶,激活后具有抗氧化应激、抑制炎症反应、调节细胞凋亡等效应,核因子 E2 相关性因子 2 (Nrf2) 是细胞调节抗氧化应激反应的核心转录因子。研究发现,在 DCI 大鼠中 miRNA-23b-3p 表达上调,过表达的 miRNA-23b-3p 抑制了高糖状态下神经细胞中 SIRT1 和 Nrf2 的表达,增加氧化应激,导致神经细胞凋亡^[13]。

2.1.5 miRNA-34a 在 2 型糖尿病患者外周血单核细胞中 miRNA-34a 表达水平升高,miRNA-34a 过表达可导致快速的认知损害和阿尔茨海默病样病理改变,与 A β 沉积及 tau 蛋白在多个脑区的过度磷酸化有关^[14-15]。沉默瞬时受体电位通道 7 (TRPM7) 和 miRNA-34a 后,STZ 诱导的 BABL/c 小鼠海马组织活化的 Bcl-2 相关 X 蛋白、细胞色素 C 和裂解的半胱氨

酸蛋白酶-3 (caspase-3) 表达明显下降, 而 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白的表达显著增加, 提示抑制 miRNA-34a 在一定程度上对海马细胞凋亡和记忆障碍有保护作用, 从而改善糖尿病小鼠空间认知功能^[16]。

2.1.6 其他 在糖尿病脑病患者外周血单核细胞中, miRNA-368 相对表达水平上调, 沉默 miRNA-368 会抑制糖尿病脑病患者外周血单核细胞增殖、促进细胞凋亡^[17]。Kenny 等^[18] 通过 5 年多的纵向随访发现, miRNA-206 与认知减退和记忆障碍具有很强的相关性, 血浆 miRNA-206 水平升高可以用来预测轻度认知障碍阶段认知能力的下降及向痴呆症的进展。

2.2 lncRNAs 与 DC lncRNAs 是基因表达的重要调节因子, 具有组织和时空表达特异性。在人类基因组中, 大约 40% 已识别的 lncRNAs 在大脑中存在特异性表达, 涉及 4 000 ~ 20 000 个 lncRNAs 基因, 参与人类大脑进化的神经发育过程, 包括增殖、轴突生长和突触发生, 以及神经可塑性^[19]。

2.2.1 lncRNA H19 H19 是最早报道的 lncRNA 之一, 人类 H19 是一个 2.3 kb 的 RNA 分子, 由位于 11 号染色体 p15.5 位点上的 H19 基因所编码, 它在胚胎器官中的表达很高, 在大多数成人组织中缺失或大大减少。近年来诸多研究表明, lncRNA H19 具有调节葡萄糖稳态和胰岛素的合成与分泌、增强骨骼肌胰岛素敏感性、调控细胞凋亡等功能, 是目前糖尿病及糖尿病性心肌病变、视网膜病变等多种并发症研究的热点^[20-22]。Zhao 等^[23] 研究发现, 在 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型中, 海马组织 lncRNA H19 表达增加, 并通过 Wnt 信号通路介导了海马神经元和突触体的凋亡, 而沉默 lncRNA H19 可逆转上述效应。Yu 等^[24] 研究也证实, lncRNA H19 在糖尿病小鼠海马神经元中呈现高表达, 海马神经元存活率显著降低, 而下调 lncRNA H19 可通过抑制胰岛素样生长因子 2 (IGF2) 甲基化, 促进 IGF2 的表达, 进而降低过氧化脂质水平, 增强过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性, 抑制氧化应激并减少海马神经元凋亡。

2.2.2 LOC103690121 Hao 等^[25] 发现 STZ 诱导的糖尿病大鼠出现脑损伤和神经元的减少, 在 Morris 水迷宫实验中寻找隐藏平台的潜伏期延长, 表现出明显的认知功能障碍。lncRNA 微阵列分析显示: 糖尿病大鼠和对照组之间存在 101 个差异表达的 lncRNAs, 其中 LOC103690121 表达上调, 进一步研究

证实其可能通过调控磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路, 促进了海马神经元凋亡。

2.2.3 lncRNA ANRIL、lncRNA-Gm4419 近期研究发现, 与正常组相比, 糖尿病大鼠的海马组织中 lncRNA ANRIL 表达显著增加, ANRIL 即 INK4 位点反义非编码 RNA; 核因子- κ B p65 是核因子- κ B 的效应激酶, 沉默 ANRIL 后, 核因子- κ B 信号通路受到抑制, 导致核因子- κ B p65 表达的改变, 进而减少海马神经元凋亡, 促进糖尿病大鼠记忆恢复^[26]。此外, 尚有研究证实高糖环境下小胶质细胞中 lncRNA-Gm4419 表达明显增加, 过表达的 lncRNA-Gm4419 可上调核因子- κ B p50, 进而导致 caspase-3 表达增加, Bcl-2 表达减少, 最终促进了小胶质细胞的凋亡, 有利于减轻中枢神经系统炎症反应^[27]。

2.3 circRNAs 与 DCI circRNAs 是一种共价闭合的高度丰富、组织特异且进化保守的新型内源性 ncRNA 分子, 在真核细胞中广泛存在并参与多种生物调节活动, 如充当 miRNA 海绵、调控某些基因的转录、参与蛋白的翻译等^[28]。哺乳动物大脑中的神经细胞处于祖细胞状态, 需要高度保守的 circRNA。CircSLC45A4 是其遗传位点产生的主要 RNA 剪接异构体, 也是发育中人类额叶皮质中表达最高的 circRNA 之一。在人类神经母细胞瘤细胞系中敲除这种高度保守的 circRNA 足以诱导自发性神经元分化。在发育的小鼠皮质中, circSLC45A4 的缺失导致基底祖细胞池的显著减少, 并增加神经源性调节因子的表达, 如 Notch 受体 2 (Notch2)、叉头框蛋白 P2 (Foxp2)、非协调性分子 5 同源蛋白 (Unc5b)。此外, 敲除 circSLC45A4 还可导致皮质板中细胞的大量耗竭^[29]。越来越多的证据表明, circRNAs 参与了糖尿病、神经退行性疾病、癌症等衰老、年龄相关疾病的调控, 在神经元分化过程中总体表达上调, 并在突触中高度富集, 与突触可塑性和神经元功能关系密切^[30-31]。

2.3.1 hsa_circ_0054633 氧化应激和内皮功能障碍与 DCI 相关, 血红素氧合酶-1 是一种抗氧化剂和细胞保护酶, 对高糖引起的氧化应激和炎症反应具有保护效应, ROBO-1 是一种跨膜受体蛋白, 与细胞迁移以及神经轴突延伸有关。Pan 等^[32] 在体外培养的人脐静脉内皮细胞中观察到, hsa_circ_0054633 下调加剧了高糖诱导的内皮细胞功能障碍, 包括增殖、迁移和血管生成抑制。下调 miRNA-218 可通过

促进ROBO-1和血红素氧合酶-1的表达来抑制高糖诱导的内皮细胞功能障碍,双荧光素酶分析证实hsa_circ_0054633能抑制miRNA-218的表达,hsa_circ_0054633的过度表达可通过靶向miRNA-218/ROBO-1和miRNA-218/血红素氧合酶-1信号,有效逆转高糖诱导的血管内皮细胞功能障碍,与糖尿病血管损害关系密切。

2.3.2 circHIPK3 circHIPK3是由1 099个核苷酸组成的circRNA,在细胞增殖和抗凋亡中具有积极作用,Wang等^[33]研究表明,circHIPK3在神经病理性疼痛的糖尿病患者血清和STZ诱导的糖尿病大鼠背根神经节中含量较高,且circHIPK3表达上调与神经病理性疼痛分级呈正相关。circHIPK3通过与miRNA-124相互作用,负调控miRNA-124的表达,沉默circHIPK3可降低糖尿病大鼠背根神经节白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 水平,抑制神经炎性反应。Zhao等^[34]研究发现,在脊髓损伤的体内外模型中circHIPK3表达均下调,过表达circHIPK3可通过调节miRNA-558/DPYSL5轴,减轻神经元细胞凋亡,二氢嘧啶酶样5即坍塌反应调节蛋白5,参与神经细胞发育、突起生长等过程。circHIPK3作为重要的表观遗传调控因子,广泛参与了高糖诱导的 β 细胞功能障碍、胰岛素抵抗、内皮细胞损伤等,同时又与神经系统密切相关。据此推测,其可能成为治疗DCI等糖尿病相关血管损伤的新途径。

2.3.3 其他 有报道称,mmu_circRNA_34132、mmu_circRNA_017077和mmu_circRNA_015216在Nrf2基因敲除小鼠黑质和纹状体中的表达下调,可能参与了Nrf2介导的神经保护;且mmu_circRNA_34132和胰岛素分泌相关基因(Gnaq、Atp1b2和Prkaca)均能与mmu-miRNA-7024-5p及mmu-miRNA-7081-5p结合。因此,mmu_circRNA_34132在Nrf2介导的糖尿病保护中也具有重要意义^[35]。

3 小结与展望

在过去的20年里,2型糖尿病的发病率急剧上升,认知功能减退与糖代谢紊乱密切相关,高糖所致的氧化应激、胰岛素信号转导通路障碍、神经炎性反应、血-脑屏障破坏、低血糖等多种机制促进了DCI的发生、发展。目前临床对于DCI的早期诊断、治疗存在一定的困难,虽然严格控制血糖可以获益,但血糖的控制并不能遏制认知功能的进一步减退。近年来,随着分子生物学、高通量RNA测序技术的快速发展,越来越多的ncRNAs被发现、证实,其异常表

达可能是DCI发生的关键因素,这为DCI发病机制的研究提供了一个更深层次的认识,但目前ncRNAs在DCI中的研究仍处于初期阶段,对于大部分ncRNAs的生物学特性、生物学功能,以及具体通过何种途径、哪一信号转导通路发挥作用均有待于深入探讨,尤其是circRNAs作为ncRNAs中的新兴一员,在神经退行性疾病中具有重要的价值,而在DCI中仍缺乏报道。此外,循环ncRNAs具有获取简单、稳定性好、创伤性小等优点,但作为DCI早期诊断、判断预后的生物标志物仍需要进行大样本、多队列的验证。在今后探索中,深度挖掘ncRNAs分子,可更好地推动DCI临床治疗及基础研究的发展。

参 考 文 献

- [1] Jash K, Gondaliya P, Kirave P, et al. Cognitive dysfunction: a growing link between diabetes and Alzheimer's disease[J]. Drug Dev Res, 2020, 81(2): 144-164. DOI: 10.1002/ddr.21579.
- [2] Liu S, Lu Y, Cai X, et al. Glycemic control is related to cognitive dysfunction in elderly people with type 2 diabetes mellitus in a rural Chinese population[J]. Curr Alzheimer Res, 2019, 16(10): 950-962. DOI: 10.2174/1567205016666191023110712.
- [3] Tian Y, Xu J, Du X, et al. The interplay between noncoding RNAs and insulin in diabetes[J]. Cancer Letters, 2018, 419: 53-63. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.01.038.
- [4] Maniati MS, Maniati M, Yousefi T, et al. New insights into the role of microRNAs and long noncoding RNAs in most common neurodegenerative diseases[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 8908-8918. DOI: 10.1002/jcb.28361.
- [5] Danka Mohammed CP, Park JS, Nam HG, et al. MicroRNAs in brain aging[J]. Mech Ageing Dev, 2017, 168: 3-9. DOI: 10.1016/j.mad.2017.01.007.
- [6] Wang B, Huang J, Li J, et al. Control of macrophage autophagy by miR-384-5p in the development of diabetic encephalopathy[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2): 511-518.
- [7] Agarwal P, Srivastava R, Srivastava AK, et al. MiR-135a targets IRS2 and regulates insulin signaling and glucose uptake in the diabetic gastrocnemius skeletal muscle[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(8): 1294-1303. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.03.021.
- [8] Pons-Espinal M, Gasperini C, Marzi MJ, et al. MiR-135a-5p is critical for exercise-induced adult neurogenesis[J]. Stem Cell Reports, 2019, 12(6): 1298-1312. DOI: 10.1016/j.stemcr.2019.04.020.
- [9] Li W, Fang J, Shen J, et al. MicroRNA-135a-5p promotes neuronal differentiation of pluripotent embryonal carcinoma cells by repressing Sox6/CD44 pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 509(2): 603-610. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.12.162.
- [10] Kubota K, Nakano M, Kobayashi E, et al. An enriched environ-

- ment prevents diabetes-induced cognitive impairment in rats by enhancing exosomal miR-146a secretion from endogenous bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (9): e0204252. DOI: 10.1371/journal.pone.0204252.
- [11] Mai H, Fan W, Wang Y, et al. Intranasal administration of miR-146a agomir rescued the pathological process and cognitive impairment in an AD mouse model [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 18: 681-695. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.10.002.
- [12] Kalani A, Chaturvedi P, Maldonado C, et al. Dementia-like pathology in type-2 diabetes: a novel microRNA mechanism [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2017, 80: 58-65. DOI: 10.1016/j.mcn.2017.02.005.
- [13] Han J, Liu X, Li Y, et al. Sirt1/Nrf2 signalling pathway prevents cognitive impairment in diabetic rats through antioxidative stress induced by miRNA23b3p expression [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17 (6): 8414-8422. DOI: 10.3892/mmr.2018.8876.
- [14] Shen Y, Xu H, Pan X, et al. MiR-34a and miR-125b are up-regulated in peripheral blood mononuclear cells from patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14 (6): 5589-5596. DOI: 10.3892/etm.2017.5254.
- [15] Sarkar S, Engler-Chiurazzi EB, Cavendish JZ, et al. Over-expression of miR-34a induces rapid cognitive impairment and Alzheimer's disease-like pathology [J]. *Brain Res*, 2019, 1721: 146327. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146327.
- [16] Zhang QJ, Li J, Zhang SY. Effects of TRPM7/miR-34a gene silencing on spatial cognitive function and hippocampal neurogenesis in mice with type 1 diabetes mellitus [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55 (2): 1568-1579. DOI: 10.1007/s12035-017-0398-5.
- [17] 孟开顺, 宋科秀, 王小蕊. miRNA-368 在糖尿病脑病中的表达水平变化及临床意义 [J]. *卒中与神经疾病*, 2019, 26 (6): 706-709. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.06.015.
- [18] Kenny A, McArdle H, Calero M, et al. Elevated plasma microRNA-206 levels predict cognitive decline and progression to dementia from mild cognitive impairment [J]. *Biomolecules*, 2019, 9 (11): 734. DOI: 10.3390/biom9110734.
- [19] Zimmer-Bensch G. Emerging roles of long non-coding RNAs as drivers of brain evolution [J]. *Cells*, 2019, 8 (11): 1399. DOI: 10.3390/cells8111399.
- [20] Geng T, Liu Y, Xu Y, et al. H19 lncRNA promotes skeletal muscle insulin sensitivity in part by targeting AMPK [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (11): 2183-2198. DOI: 10.2337/db18-0370.
- [21] Li X, Wang H, Yao B, et al. LncRNA H19/miR-675 axis regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting VDACL1 in diabetic cardiomyopathy [J]. *Sci Rep*, 2016, 31 (6): 36340. DOI: 10.1038/srep36340.
- [22] Thomas AA, Biswas S, Feng B, et al. LncRNA H19 prevents endothelial-mesenchymal transition in diabetic retinopathy [J]. *Diabetologia*, 2019, 62 (3): 517-530. DOI: 10.1007/s00125-018-4797-6.
- [23] Zhao YH, Ji TF, Luo Q, et al. Long non-coding RNA H19 induces hippocampal neuronal apoptosis via wnt signaling in a streptozotocin-induced rat model of diabetes mellitus [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (39): 64827-64839. DOI: 10.18632/oncotarget.17472.
- [24] Yu JL, Li C, Che LH, et al. Downregulation of long noncoding RNA H19 rescues hippocampal neurons from apoptosis and oxidative stress by inhibiting IGF2 methylation in mice with streptozotocin-induced diabetes mellitus [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (7): 10655-10670. DOI: 10.1002/jcp.27746.
- [25] Hao L, Li Q, Zhao X, et al. A long noncoding RNA LOC103690121 promotes hippocampus neuronal apoptosis in streptozotocin-induced type 1 diabetes [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 703: 11-18. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.03.006.
- [26] Wen X, Han XR, Wang YJ, et al. Down-regulated long non-coding RNA ANRIL restores the learning and memory abilities and rescues hippocampal pyramidal neurons from apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats via the NF- κ B signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119 (7): 5821-5833. DOI: 10.1002/jcb.26769.
- [27] 纪田田. LncRNA-Gm4419/P50/Caspase3 信号通路在高糖诱导小胶质细胞凋亡中的分子机制 [D]. 济南: 济南大学, 2019.
- [28] Pamudurti NR, Bartok O, Jens M, et al. Translation of circRNAs [J]. *Mol Cell*, 2017, 66 (1): 9-21. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.02.021.
- [29] Suenkel C, Cavalli D, Massalini S, et al. A highly conserved circular RNA is required to keep neural cells in a progenitor state in the mammalian brain [J]. *Cell Rep*, 2020, 30 (7): 2170-2179. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.01.083.
- [30] Yang D, Yang K, Yang M. Circular RNA in aging and age-related diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1086: 17-35. DOI: 10.1007/978-981-13-1117-8_2.
- [31] Rybak-Wolf A, Stottmeister C, Glažar P, et al. Circular RNAs in the mammalian brain are highly abundant, conserved, and dynamically expressed [J]. *Mol Cell*, 2015, 58 (5): 870-885. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.03.027.
- [32] Pan L, Lian W, Zhang X, et al. Human circular RNA0054633 regulates high glucose-induced vascular endothelial cell dysfunction through the microRNA218/roundabout 1 and microRNA218/heme oxygenase1 axes [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42 (1): 597-606. DOI: 10.3892/ijmm.2018.3625.
- [33] Wang L, Luo T, Bao Z, et al. Intrathecal circHIPK3 shRNA alleviates neuropathic pain in diabetic rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505 (3): 644-650. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.09.158.
- [34] Zhao J, Qi X, Bai J, et al. A circRNA derived from linear HIPK3 relieves the neuronal cell apoptosis in spinal cord injury via ceRNA pattern [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 528 (2): 359-367. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.108.
- [35] Yang JH, Zhang RJ, Lin JJ, et al. The differentially expressed circular RNAs in the substantia nigra and corpus striatum of Nrf2-knockout mice [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50 (3): 936-951. DOI: 10.1159/000494478.

(收稿日期: 2020-03-22)

(本文编辑: 饶颖)