

妊娠期糖尿病患者血清 LncRNA DANCER 和 miR-33a-5p 水平表达对妊娠结局预测价值研究

王春燕, 刘慧赏, 马少未 (衡水市第四人民医院妇产科, 河北衡水 053000)

摘要: 目的 探讨妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 患者血清长链非编码核糖核酸分化拮抗非蛋白编码 RNA (long noncoding RNA differentiation antagonizing nonprotein coding RNA, LncRNA DANCER)、微小 RNA-33a-5p (miR-33a-5p) 水平表达对妊娠结局的预测价值。方法 选取 2021 年 8 月 ~ 2023 年 2 月于衡水市第四人民医院产检和分娩的 154 例 GDM 患者为 GDM 组, 并根据妊娠结局分为良好结局组 ($n=115$) 和不良结局组 ($n=39$); 同期收集 24 周葡萄糖耐量试验正常的 149 例健康孕产妇作为对照组。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR) 检测血清 LncRNA DANCER 和 miR-33a-5p 水平; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 LncRNA DANCER 和 miR-33a-5p 预测 GDM 患者不良妊娠结局的价值; 采用 Pearson 相关性分析 GDM 不良妊娠结局患者血清 LncRNA DANCER, miR-33a-5p 与空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、稳态模式评估法计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 的相关性; Logistic 回归分析 GDM 患者不良妊娠结局的影响因素。结果 GDM 组血清 LncRNA DANCER 水平 (0.69 ± 0.15) 显著低于对照组 (1.01 ± 0.22), miR-33a-5p (1.59 ± 0.40) 及不良妊娠结局总发生率 (25.34%) 显著高于对照组 (1.02 ± 0.23 , 5.36%), 差异具有统计学意义 ($t/\chi^2=14.835, 15.140, 23.011$, 均 $P < 0.05$)。不良妊娠结局组血清 LncRNA DANCER 水平 (0.50 ± 0.14) 显著低于良好结局组 (0.75 ± 0.18), miR-33a-5p (2.00 ± 0.58), FBG ($8.97 \pm 0.66 \text{ mmol/L}$), FINS ($18.63 \pm 1.31 \text{ pmol/ml}$) 和 HOMA-IR (7.42 ± 0.98) 显著高于良好结局组 (1.45 ± 0.26 , $8.01 \pm 0.59 \text{ mmol/L}$, $14.32 \pm 1.29 \text{ pmol/ml}$, 5.10 ± 0.86), 差异具有统计学意义 ($t=7.895 \sim 17.961$, 均 $P < 0.05$)。LncRNA DANCER, miR-33a-5p 单独及二者联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.820, 0.819 和 0.897。GDM 不良妊娠结局患者血清 LncRNA DANCER 与 FBG, FINS, HOMA-IR 呈负相关 ($r=-0.498, -0.513, -0.509$, 均 $P < 0.05$), miR-33a-5p 与 FBG, FINS, HOMA-IR 呈正相关 ($r=0.517, 0.494, 0.507$, 均 $P < 0.05$)。LncRNA DANCER 是影响 GDM 患者不良妊娠结局的保护因素 ($OR=0.804$, 95%CI: $0.693 \sim 0.933$, $P=0.004$), miR-33a-5p 是影响 GDM 患者不良妊娠结局的危险因素 ($OR=2.747$, 95%CI: $1.444 \sim 5.225$, $P=0.002$)。结论 GDM 不良妊娠结局患者 LncRNA DANCER 降低, miR-33a-5p 升高, 二者均是不良妊娠结局的影响因素。

关键词: 妊娠期糖尿病; 妊娠结局; 长链非编码核糖核酸分化拮抗非蛋白编码 RNA; 微小 RNA-33a-5p

中图分类号: R714.256; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 03-084-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.014

Study on the Predictive Value of Serum LncRNA DANCER and miR-33a-5p Levels in Patients with Gestational Diabetes Mellitus on Pregnancy Outcome

WANG Chunyan, LIU Huishang, MA Shaowei (Department of Obstetrics and Gynecology, the Fourth People's Hospital of Hengshui, Hebei Hengshui 053000, China)

Abstract: Objective To investigate predictive value of serum levels of long noncoding RNA differentiation antagonizes non-protein coding RNA (LncRNA DANCER) and microRNA (miR)-33a-5p in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) on pregnancy outcome. **Methods** A total of 154 GDM patients who underwent prenatal examination and delivery in the Fourth People's Hospital of Hengshui from August 2021 to February 2023 were collected as the GDM group, and these patients were grouped into a good outcome group of 115 cases and an adverse outcome group of 39 cases based on pregnancy outcomes. Meantime, 149 healthy pregnant women with normal glucose tolerance test for 24 weeks were collected as the control group. Realtime fluorescence quantitative PCR(qRT-PCR) method was applied to detect serum LncRNA DANCER and miR-33a-5p levels, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum LncRNA DANCER and miR-33a-5p in predicting adverse pregnancy outcomes in GDM patients. Pearson correlation was applied to analyze the correlation among serum LncRNA DANCER, miR-33a-5p, fasting bloodglucos(FBG), fasting insulin (FINS), and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) in patients with GDM adverse pregnancy outcomes. Logistic regression was used to

基金项目: 衡水市科技计划项目 (2022014021Z): 妊娠期糖尿病危险因素及其预防价值的分析。

作者简介: 王春燕 (1980-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 妊娠期糖尿病, E-mail: nkg99t9@163.com。

analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcomes in GDM patients. **Results** The serum LncRNA DANCR level (0.69 ± 0.15) in the GDM group was lower than that in the control group (1.01 ± 0.22), while the level of miR-33a-5p (1.59 ± 0.40) and the total incidence of adverse pregnancy outcomes (25.34%) were higher than those in the control group (1.02 ± 0.23 , 5.36%), with significant differences ($t/\chi^2=14.835, 15.140, 23.011$, all $P<0.05$). The serum LncRNA DANCR level (0.50 ± 0.14) in the adverse outcome group was lower than that in the good outcome group (0.75 ± 0.18), while miR-33a-5p (2.00 ± 0.58), FBG ($8.97 \pm 0.66\text{mmol/L}$), FINS ($18.63 \pm 1.31\text{pmol/ml}$) and HOMA-IR (7.42 ± 0.98) were higher than those in the good outcome group (1.45 ± 0.26 , $8.01 \pm 0.59\text{mmol/L}$, $14.32 \pm 1.29\text{pmol/ml}$, 5.10 ± 0.86), the differences were statistically significant ($t=7.895 \sim 17.961$, all $P<0.05$). The areas under curve (AUC) of predicting adverse pregnancy outcomes in GDM patients with LncRNA DANCR and miR-33a-5p alone and in combination were 0.820, 0.819 and 0.897, respectively. For patients with GDM adverse pregnancy outcomes, serum LncRNA DANCR was negatively correlated with FBG, FINS and HOMA-IR ($r=-0.498, -0.513, -0.509$, all $P<0.05$), while miR-33a-5p was positively correlated with FBG, FINS and HOMA-IR ($r=0.517, 0.494, 0.507$, all $P<0.05$). LncRNA DANCR was a protective factor that affected adverse pregnancy outcomes in GDM patients (OR=0.804, 95%CI: 0.693 ~ 0.933, $P=0.004$); while miR-33a-5p was a risk factor for adverse pregnancy outcomes in GDM patients (OR=2.747, 95%CI: 1.444 ~ 5.225, $P=0.002$). **Conclusion** LncRNA DANCR was decreased and miR-33a-5p was increased in GDM patients with adverse pregnancy outcomes, indicating both may be influencing factors for adverse pregnancy outcomes.

Keywords: gestational diabetes mellitus; pregnancy outcome; long noncoding RNA differentiation antagonizes nonprotein coding RNA; miR-33a-5p

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 为常见妊娠期慢性疾病, 定义为首次在妊娠期发现的高血糖, 严重损害全球数百万妇女健康^[1-2]。临床中需要量化 GDM 患者不良妊娠结局的风险或几率, 以进行风险评估、产前教育和预防, 而血清指标在其中发挥重要作用。长链非编码核糖核酸分化拮抗非蛋白编码 RNA (long noncoding RNA differentiation antagonizes nonprotein coding RNA, LncRNA DANCR) 与肿瘤细胞侵袭和迁移能力相关, 可通过调节滋养层细胞增殖和迁移参与子痫前期发病机制^[3-4]。既往研究显示, LncRNA DANCR 作为 miR33a-5p 的海绵, 可拮抗胰岛细胞瘤细胞 (INS-1 细胞) 中 miR-33a-5p 调控细胞生长和胰岛素产生的功能, 进而在 GDM 中发挥作用^[5]。鉴于此, 本研究通过观察分析 LncRNA DANCR, miR-33a-5p 在 GDM 患者妊娠结局中的预测价值, 旨在为干预 GDM 患者预后提供合理依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2021 年 8 月 ~ 2023 年 2 月于衡水市第四人民医院产检和分娩的 154 例 GDM 患者为 GDM 组, 年龄 $23 \sim 36$ (30.72 ± 4.97) 岁; 同期收集 24 周葡萄糖耐量试验正常的 149 例健康孕妇作为对照组, 年龄 $24 \sim 37$ (30.58 ± 4.82) 岁。已与研究对象签署知情同意书, 且本研究已获取伦理委员会批准。纳入标准: ① GDM 患者符合诊断标准^[6]; ②单胎妊娠者; ③一般资料完整; ④孕前无糖尿病且未服用影响妊娠的药物者。排除标准: ①孕前及孕期有酗酒、吸烟等生活嗜好者; ②并发妊娠期胆内淤积症、妊娠期高血压等其他妊娠期并

发症者; ③并发冠心病及其它心血管疾病者; ④并发感染、血液系统疾病、肝肾功能异常等疾病者。GDM 组与对照组基线资料比较见表 1。两组年龄、孕前体质指数 (body mass index, BMI)、糖尿病家族史、孕次、产次、收缩压、舒张压、文化程度比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂 (上海齐源生物科技有限公司); 逆转录试剂盒 (上海羽喙生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 血清 LncRNA DANCR, miR-33a-5p 水平测定: 留存 GDM 组和对照组孕妇产检当天肘部静脉血, 静置 30 min, $3\ 000\ \text{r/min}$ 离心 10 min, 收集血清, 置于 $-80\ ^\circ\text{C}$ 保存待测。依据 Trizol 试剂说明书对总 RNA 进行提取, 检测 RNA 完整性、浓度和纯度后采用逆转录试剂盒逆转录合成 cDNA, 采用实时荧光定量 PCR 法检测血清 LncRNA DANCR, miR-33a-5p 水平, 二者分别以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 及 U6 为内参, 各引物序列见表 2。血清 LncRNA DANCR, miR-33a-5p 的相对表达水平采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算, 反应条件为: $95\ ^\circ\text{C}\ 5\text{min}$; $95\ ^\circ\text{C}\ 15\text{s}$, $58\ ^\circ\text{C}\ 30\text{s}$, $72\ ^\circ\text{C}\ 30\text{s}$, 40 个循环。

1.3.2 临床资料、妊娠结局收集: 收集 GDM 组与对照组临床资料, 包括年龄、孕前 BMI, 糖尿病家族史、孕次、产次、收缩压、舒张压、文化程度、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、三酰甘油 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固

醇 (low density lipoproteincholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoproteincholesterol, HDL-C)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 和胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessmentinsulin resistance, HOMA-IR),

HOMAIR=FBG×FINS/22.5。统计最终孕产妇及胎儿不良妊娠结局, 包括巨大儿、胎膜早破、新生儿窒息、新生儿低血糖、羊水过多、产妇产后感染、产后出血情况。根据是否出现不良妊娠结局将GDM组分为良好结局组 ($n=115$) 和不良结局组 ($n=39$)。

表 1						GDM 组与对照组基线资料比较 [$\bar{x} \pm s, n (\%)$]					
		类 别		对照组 ($n=149$)		GDM 组 ($n=154$)		t/χ^2		P	
		年龄 (岁)		30.58 \pm 4.82		30.72 \pm 4.97		0.249		0.804	
		孕前 BMI (kg/m ²)		22.94 \pm 2.95		23.01 \pm 3.09		0.202		0.840	
		糖尿病家族史		15 (10.07)		17 (11.04)		0.076		0.783	
孕次	≤ 1			53 (35.57)		57 (37.01)		0.068		0.794	
	> 1			96 (64.43)		97 (62.99)					
产次	≤ 1			65 (43.62)		71 (46.10)		0.188		0.664	
	> 1			84 (56.38)		83 (53.90)					
		收缩压 (mmHg)		122.96 \pm 18.41		123.16 \pm 18.24		0.095		0.924	
		舒张压 (mmHg)		79.15 \pm 7.42		79.03 \pm 8.95		0.127		0.899	
文化程度	初中及以下			49 (32.89)		50 (32.47)		0.006		0.938	
	高中及以上			100 (67.11)		104 (67.53)					

表 2 qRT-PCR 引物序列		
基因名称	上游引物	下游引物
LncRNA DANCER	5'-GACTCGGACGCGAGTCGA-3'	5'-GTGCACTGTGCACGTGGAC-3'
GAPDH	5'-CTACGGACTGCTCAGAG-3'	5'-GTCACGGTACTGACAGCG-3'
miR-33a-5p	5'-ACTGGAGCTTGCCTGATCAG-3'	5'-TGGCGAGTCAGCAGTAGC-3'
U6	5'-TCGGCAACTGACGTCGTAC-3'	5'-CGAGACAGGCTGACTGCTAC-3'

1.4 统计学分析 使用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。计数资料表示为 $n(\%)$, 组间行 χ^2 检验; 计量资料符合正态分布, 表示为均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 组间行独立样本 t 检验; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 LncRNA DANCER, miR-33a-5p 预测 GDM 患者不良妊娠结局的价值; 采用 Pearson 相关性分析 GDM 不良妊娠结局患者血清 LncRNA DANCER, miR-33a-5p 与 FBG, FINS, HOMA-IR 的相关性; Logistic 回归分析 GDM 患者不良妊娠结局的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 GDM 组血清 LncRNA DANCER, miR-33a-5p 水平比较 GDM 组血清 LncRNA DANCER (0.69 ± 0.15) 水平显著低于对照组 (1.01 ± 0.22), miR-33a-5p (1.59 ± 0.40) 显著高于对照组 (1.02 ± 0.23), 差异有统计学意义 ($t=14.835, 15.140$, 均 $P < 0.05$)。

2.2 对照组与 GDM 组妊娠结局比较 见表 3。GDM 组不良妊娠结局 (25.34%) 总发生率显著高于对照组 (5.36%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=23.011$,

均 $P < 0.05$)。

表 3 对照组与 GDM 组妊娠结局比较 [$n(\%)$]		
类 别	对照组 ($n=149$)	GDM 组 ($n=154$)
巨大儿	3 (2.01)	13 (8.44)
胎膜早破	1 (0.67)	6 (3.90)
新生儿窒息	1 (0.67)	5 (3.25)
新生儿低血糖	1 (0.67)	6 (3.90)
羊水过多	1 (0.67)	4 (2.60)
产妇产后感染	0 (0.00)	1 (0.65)
产后出血	1 (0.67)	4 (2.60)
总发生率	8 (5.36)	39 (25.34)

2.3 GDM 患者不良妊娠结局的单因素分析 见表 4。良好结局组与不良结局组年龄、孕前 BMI, 糖尿病家族史、孕次、产次、收缩压、舒张压、文化程度、HbA1c, TG, TC, LDL-C, HDL-C 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。不良结局组血清 LncRNA DANCER 水平显著低于良好结局组, miR-33a-5p, FBG, FINS, HOMA-IR 显著高于良好结局组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表4 GDM患者不良妊娠结局的单因素分析 [($\bar{x} \pm s$) , n (%)]

类别		良好结局组 ($n=115$)	不良结局组 ($n=39$)	t/χ^2	P
年龄 (岁)		30.62 \pm 4.95	30.78 \pm 4.86	0.175	0.861
孕前 BMI (kg/m^2)		22.94 \pm 3.07	23.05 \pm 2.95	0.195	0.845
糖尿病家族史		13 (11.30)	4 (10.26)	0.033	0.857
孕次 (次)	≤ 1	47 (40.87)	10 (25.64)	2.897	0.089
	> 1	68 (59.13)	29 (74.36)		
产次 (次)	≤ 1	56 (48.70)	15 (38.46)	1.228	0.268
	> 1	59 (51.30)	24 (61.54)		
收缩压 (mmHg)		122.87 \pm 18.76	123.91 \pm 17.94	0.302	0.763
舒张压 (mmHg)		78.42 \pm 8.65	79.31 \pm 8.82	0.553	0.581
文化程度	初中及以下	38 (33.04)	12 (30.77)	0.069	0.793
	高中及以上	77 (66.96)	27 (69.23)		
HbA1c (%)		10.26 \pm 1.49	10.43 \pm 1.59	0.605	0.546
FBG (mmol/L)		8.01 \pm 0.59	8.97 \pm 0.66	8.517	<0.001
FINS (pmol/ml)		14.32 \pm 1.29	18.63 \pm 1.31	17.961	<0.001
HOMA1R		5.10 \pm 0.86	7.42 \pm 0.98	14.044	<0.001
TG (mmol/L)		1.43 \pm 0.39	1.45 \pm 0.50	0.257	0.798
TC (mmol/L)		4.53 \pm 0.67	4.58 \pm 0.71	0.397	0.692
LDLC (mmol/L)		2.59 \pm 0.42	2.57 \pm 0.45	0.252	0.801
HDLC (mmol/L)		1.21 \pm 0.27	1.20 \pm 0.25	0.204	0.839
LncRNA DANCER/GAPDH		0.75 \pm 0.18	0.50 \pm 0.14	7.895	<0.001
miR-33a-5p/U6		1.45 \pm 0.26	2.00 \pm 0.58	8.084	<0.001

2.4 GDM患者不良妊娠结局影响因素的 Logistic 回归分析 见表5。以GDM患者的不良妊娠结局是否发生 (是=1, 否=0) 为因变量, 以连续变量 LncRNA DANCER, miR-33a-5p, FBG, FINS,

HOMA-1R 为自变量行 Logistic 回归分析, 结果显示, LncRNA DANCER 是影响 GDM 患者不良妊娠结局的保护因素, miR-33a-5p 是影响 GDM 患者不良妊娠结局的危险因素 ($P < 0.05$)。

表5 GDM患者不良妊娠结局影响因素的 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
LncRNA DANCER	0.218	0.076	8.240	0.004	0.804	0.693 ~ 0.933
miR-33a-5p	1.011	0.328	9.491	0.002	2.747	1.444 ~ 5.225
FBG	0.041	0.129	0.102	0.750	1.042	0.809 ~ 1.342
FINS	0.009	0.132	0.005	0.946	1.009	0.779 ~ 1.307
HOMA1R	0.088	0.067	1.726	0.189	1.092	0.958 ~ 1.245

2.5 血清 LncRNA DANCER, miR-33a-5p 预测 GDM 患者不良妊娠结局的价值 将 LncRNA DANCER, miR-33a-5p 单独及二者联合作为检验变量, 将 GDM 患者是否发生不良妊娠结局作为状态变量, 绘制 ROC 曲线分析二者预后预测价值, 见图1。结果显示, LncRNA DANCER, miR-33a-5p 单独及二者联合预测 GDM 患者不良妊娠结局的 AUC 分别为 0.820, 0.819, 0.897, 单独预测 AUC 均显著低于二者联合预测 AUC ($Z=2.017, 2.043$, 均 $P < 0.05$), 截断值、AUC, 95%CI, 敏感度、特异度见表6。

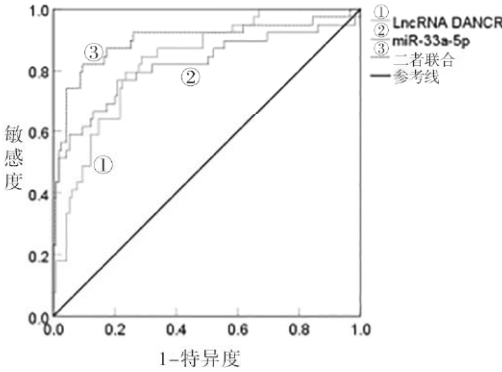


图1 血清 LncRNA DANCER, miR-33a-5p 预测 GDM 患者不良妊娠结局的 ROC 曲线

表6 血清 LncRNA DANCER, miR-33a-5p 预测 GDM 患者不良妊娠结局的价值

项 目	截断值	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)
LncRNA DANCER	0.63	0.820	0.760-0.900	79.58	76.55
miR-33a-5p	1.59	0.819	0.727-0.911	76.99	79.10
二者联合		0.897	0.826-0.968	74.48	91.36

2.6 GDM 不良妊娠结局患者血清 LncRNA DANCER, miR-33a-5p 与 FBG, FINS, HOMAIR 的相关性 Pearson 相关性分析结果显示, GDM 不良妊娠结局患者血清 LncRNA DANCER 与 FBG, FINS, HOMA-IR 呈负相关 ($r=-0.498, -0.513, -0.509$, 均 $P < 0.05$), miR-33a-5p 与 FBG, FINS, HOMA-IR 呈正相关 ($r=0.517, 0.494, 0.507$, 均 $P < 0.05$)。

3 讨论

妊娠糖尿病 (GDM) 是一种妊娠前无糖尿病女性怀孕期间血糖水平异常升高的疾病, 通常发生于妊娠晚期^[7-8]。GDM 女性并发 2 型糖尿病、心血管疾病和肥胖的风险增加, 且可能引发巨大儿、胎膜早破、新生儿窒息、新生儿低血糖等不良妊娠结局^[9-10]。因此, 进一步深入了解 GDM 发病机制, 探索预后指标, 对于制定 GDM 治疗策略、降低不良妊娠结局发病率至关重要。

LncRNA 是一种无蛋白质编码能力且长度超过 200nt 的 RNA, 其转录后可通过与 miRNA 竞争进一步影响相关基因表达, 最终调节相关疾病的发生和发展^[11]。ZHANG 等^[12]研究显示, 沉默 LncRNA DANCER 通过 miR-125b-5p 减轻炎症和葡聚糖硫酸钠诱导的内皮损伤。ZHANG 等^[13]研究发现, LncRNA DANCER 通过调节 miR-33a-5p/X 盒结合蛋白 1 (Xbox Binding Protein 1, XBP1) 减轻缺氧葡萄糖剥夺诱导的脑微血管内皮细胞损伤。本研究显示, GDM 患者血清 LncRNA DANCER 低表达, 且不良妊娠结局患者中其表达进一步降低, 与 FENG 等^[5]研究结果基本一致。结合既往研究中 LncRNA DANCER, miR-33a-5p 的调控作用, 分析认为 GDM 发生后, 病理作用导致血清 LncRNA DANCER 水平下降, 其拮抗 miR-33a-5p 的作用减弱, miR-33a-5p 表达升高后通过一系列调控作用促进 GDM 患者不良妊娠结局的发生。

miRNA 属于非编码 RNA, 其长度约为 20nt, 可特异性靶向 mRNA 的 3UTR 区并与之结合, 抑制 mRNA 翻译及其表达^[14]。miRNA 被认为是各种人类疾病发病机制和进展的重要调节因子, 包括 GDM^[15]。目前许多证据表明, miR-33a-5p 与胆固醇稳态和脂肪酸 / 葡萄糖代谢具有密切联系, miR-33a-5p 通过在葡萄糖代谢的调节中发挥关键作用,

进一步影响衰老相关的胰岛素抵抗、肥胖以及黑色素瘤的放射敏感性^[16-17]。尽管 miR-33a-5p 的各种代谢调节作用已在多种人类疾病中得到证实, 但 miR-33a-5p 在 GDM 中的功能作用仍然缺乏更多报道。SUNDRANI 等^[18]研究结果显示, 低出生体重重组中胎盘组织 miR-33a-5p 表达上调。表明 miR-33a-5p 高表达可能与不良妊娠结局有关。本研究结果同样显示, 不良结局组血清 miR-33a-5p 高表达, 且 miR-33a-5p 影响不良妊娠结局发生。分析认为 miR-33a-5p 高表达影响不良妊娠结局可能与其参与调控葡萄糖代谢有关, 而本研究相关性分析结果中 miR-33a-5p 与各指标的相关性进一步佐证了 miR-33a-5p 可能通过参与葡萄糖代谢, 影响胰岛素抵抗, 最终调控 GDM 疾病进展。

ROC 曲线结果表明, LncRNA DANCER 低于截断值 0.63, miR-33a-5p 高于截断值 1.59 均可使 GDM 患者不良妊娠结局发生风险增加。然而 DU 等^[19]研究结果表明, GDM 胎盘中, miR-33a-5p 表达下调, 与本研究 GDM 血清样本中 miR-33a-5p 表达趋势相反。今后将进一步收集胎盘组织样本进行对比分析, 同时可通过基础实验验证 LncRNA DANCER, miR-33a-5p 在 GDM 疾病进展中的具体作用机制。既往研究表明, 血糖过高可能会进一步引发妊娠期高血压或其他妊娠期并发症, 若不及时治疗还可能导致孕妇器官出现损伤, 进而造成胎膜早破、早产等妊娠不良结局的发生, 严重者甚至可能导致母婴死亡。因此, 血糖水平监测也是预测 GDM 患者妊娠不良结局良的重要指标。张凡凡等^[20]研究结果显示, HOMA-IR 联合血脂指标可一定程度预测 GDM 患者妊娠不良结局的发生。本研究不同妊娠结局的 GDM 患者中血糖及胰岛素抵抗指标 FBG, FINS, HOMAIR 虽有差异, 但经多因素 Logistic 回归分析结果进一步筛选后, 发现上述指标并非 GDM 患者不良妊娠结局的影响因素。分析认为其可能与本研究纳入样本量有关, 单中心研究使得本研究纳入样本量较少, 可能使最终统计学结果存在一定偏倚, 今后将纳入更多样本量, 校正相关影响因素后进一步验证本研究结果的正确性以及指标预测结果的有效性。

综上, GDM 患者血清 LncRNA DANCER 低表达、miR-33a-5p 高表达, 且二者是 GDM 患者不良妊娠

结局的独立影响因素。LncRNA DANCR, miR-33a-5p 在预测 GDM 不良妊娠结局中有较高的效能, 临床可通过加强两指标的监测, 制定针对性的治疗措施来干预 GDM 患者临床结局。然而本研究的局限性在于未能将 LncRNA DANCR, miR-33a-5p 在 GDM 及其不良结局中发挥的具体生物机制阐明, 今后需采用基础实验证实。

参考文献:

- [1] 范洋洋, 袁宁霞, 朱丽红, 等. 血清血管细胞黏附分子-1、纤溶酶原激活物抑制物-1、血管生成素样蛋白8与妊娠期糖尿病患者妊娠结局的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(9): 1724-1728.
FAN Yangyang, YUAN Ningxia, ZHU Lihong, et al. Relationship study between serum vascular cell adhesion molecule-1, plasminogen activator inhibitor-1, angiopoietin like protein 8 and pregnancy outcome in patients with gestational diabetes mellitus[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2022, 22(9): 1724-1728.
- [2] MALAZA N, MASETE M, ADAM S, et al. A systematic review to compare adverse pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes and gestational diabetes[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022, 19(17): 10846.
- [3] JIA Haiquan, LIANG Kai, LIU Guohua, et al. LncRNA DANCR promotes proliferation and metastasis of breast cancer cells through sponging miR-4319 and upregulating VAPB[J]. Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals, 2022, 37(8): 650-661.
- [4] ZHANG Qian, WANG Zhenzhen, CHENG Xianghong, et al. LncRNA DANCR promotes the migration an invasion and of trophoblast cells through microRNA-214-5p in preeclampsia[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 9424-9434.
- [5] FENG Yan, QU Xin, CHEN Yu, et al. MicroRNA-33a-5p sponges to inhibit pancreatic β -cell function in gestational diabetes mellitus LncRNA DANCR[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2020, 18(1): 61.
- [6] GONZÁLEZ-GONZÁLEZ N L, GONZÁLEZ-DÁVILA E, MEGÍA A, et al. The NDDG criteria versus the IADPSG or the ADA criteria for diagnosing early-onset gestational diabetes mellitus or abnormal glucose tolerance[J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 2023, 160(3): 906-914.
- [7] RETNAKARAN R, YE Chang, HANLEY A J, et al. Treatment of gestational diabetes mellitus and maternal risk of diabetes after pregnancy[J]. Diabetes Care, 2023, 46(3): 587-592.
- [8] SWEETING A, WONG J, MURPHY H R, et al. A clinical update on gestational diabetes mellitus[J]. Endocrine Reviews, 2022, 43(5): 763-793.
- [9] 裴芳, 洪琼, 许荣, 等. 孕晚期血清 25-(OH)D3 水平与妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病及妊娠结局的关系分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(18): 1964-1967.
PEI Fang, HONG Qiong, XU Rong, et al. Analysis of relationship between serum 25-(OH)D3 level in late pregnancy and HDGP, GDM and pregnancy outcomes[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2022, 21(18): 1964-1967.
- [10] 陈丽华, 王思思, 朱婕曼, 等. 高龄产妇产中期血清 FPG, HbA1c 及 TC 联合检测预测 GDM 风险的临床研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 33-37.
CHEN Lihua, WANG Sisi, ZHU Jieman, et al. Clinical study on prediction of GDM risk by combined detection of serum FPG, HbA1c and TC in the second trimester of pregnancy in elderly women[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(6): 33-37.
- [11] 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.
- [12] ZHANG Xiuqing, MA Lizhuan, ZHANG Chao, et al. Silencing LncRNA-DANCR attenuates inflammation and DSS-induced endothelial injury through miR-125b-5p[J]. Gastroenterologia Y Hepatologia, 2021, 44(9): 644-653.
- [13] ZHANG Mengqi, TANG Mimi, WU Qian, et al. LncRNA DANCR attenuates brain microvascular endothelial cell damage induced by oxygen-glucose deprivation through regulating of miR-33a-5p/XBP1s[J]. Aging, 2020, 12(2): 1778-1791.
- [14] MITRA T, GULATI R, UPPAL A, et al. Prospecting of exosomal-miRNA signatures as prognostic marker for gestational diabetes mellitus and other adverse pregnancy outcomes[J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14: 1097337.
- [15] YE Zhixin, WANG Songzi, HUANG Xiaoqing, et al. Plasma exosomal miRNAs associated with metabolism as early predictor of gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes, 2022, 71(11): 2272-2283.
- [16] LIU Jiang, DUAN Peng, XU Chunyang, et al. CircRNA circ-ITCH improves renal inflammation and fibrosis in streptozotocin-induced diabetic mice by regulating the miR-33a-5p/SIRT6 axis[J]. Inflammation Research, 2021, 70(7): 835-846.
- [17] ZHANG Z R, YANG N. MiR-33a-5p inhibits the growth and metastasis of melanoma cells by targeting SNAI2[J]. Neoplasia, 2020, 67(4): 813-824.
- [18] SUNDRANI D, KARKHANIS A, RANDHIR K, et al. MicroRNAs targeting peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gene are differentially expressed in low birth weight placentae[J]. Placenta, 2023, 139: 51-60.
- [19] DU Runyu, BAI Yu, LI Ling. Biological networks in gestational diabetes mellitus: insights into the mechanism of crosstalk between long non-coding RNA and N6-methyladenine modification[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2022, 22(1): 384.
- [20] 张凡凡, 田霞, 袁燕. 载脂蛋白 B/A1 比值联合 HOMA-IR 指数对高危型孕妇妊娠期糖尿病及妊娠结局的预测价值[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(1): 128-131.
ZHANG Fanfan, TIAN Xia, YUAN Yan. Predictive value of apolipoprotein B/A1 ratio combined with HOMA-IR index on gestational diabetes mellitus and clinical outcomes in high-risk pregnant women[J]. Medical Science Journal of Central South China, 2022, 50(1): 128-131.

收稿日期: 2023-08-28

修回日期: 2023-11-24