

# lncRNA H19 参与 II 型糖尿病发生发展相关分子机制的研究进展

郭晓晨<sup>1,2</sup>, 吴南翔<sup>1,2</sup>, 高明<sup>1,2</sup>

1. 杭州医学院, 浙江 杭州 310053

2. 浙江省医学科学院, 浙江 杭州 310013

## 摘要:

长链非编码 RNA (lncRNA) 是目前发现的一类长度超过 200 个核苷酸且不具有编码蛋白质能力的 RNA, 为 RNA 聚合酶 II 转录得到的副产物。近年来, 越来越多的研究发现 lncRNA 可以通过调节细胞的增殖、分化和凋亡, 参与糖尿病、心血管疾病以及多种退行性疾病的发生发展过程。作为人类最早被鉴定的 lncRNA 分子, 研究发现 H19 可以干扰机体糖脂代谢平衡, 与 II 型糖尿病 (T2DM) 及其并发症的发生密切相关, 成为 T2DM 研究的新热点。本文介绍了 H19 参与 T2DM 及其并发症发生过程的作用靶点, 简述了 H19 发挥的功能以及相关分子机制, 并指出今后进一步的研究方向。

**关键词:** lncRNA H19; II 型糖尿病; 血糖调节; 并发症; 表观遗传

**Research progress on molecular mechanism of lncRNA H19 involved in occurrence and development of type II diabetes mellitus** GUO Xiaochen<sup>1,2</sup>, WU Nanxiang<sup>1,2</sup>, GAO Ming<sup>1,2</sup> (1. Hangzhou Medical College, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Zhejiang Academy of Medical Science, Hangzhou, Zhejiang 310013, China)

## Abstract:

Long noncoding RNA (lncRNA) is a transcription by-product of RNA polymerase II, comprising more than 200 nucleotide in the absence of the ability to encode proteins. In recent years, more and more studies have found that lncRNA can be involved in the occurrence and development of diabetes, cardiovascular diseases, and a variety of degenerative diseases by regulating cell proliferation, differentiation, and apoptosis. As the first identified lncRNA molecule, H19 has been found to interfere with glucose and lipid metabolism balance, and is closely related to Type II diabetes mellitus (T2DM) and its complications, making it a new hot spot in T2DM research. The review introduced identified targets of H19 involved in the process of T2DM and its complications, briefly described the functions and related molecular mechanisms of H19, and proposed future research directions.

**Keywords:** lncRNA H19; type 2 diabetes mellitus; blood glucose regulation; complication; epigenetic

据国际糖尿病联合会最近的估计显示, 2045 年全球将有 6.93 亿人受到糖尿病的影响, 这意味着糖尿病将在不久的将来带来巨大的全球健康问题<sup>[1]</sup>。在糖尿病患者人群中, 尤以 II 型糖尿病 (type II diabetes mellitus, T2DM) 居多, 胰岛 β 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗是 T2DM 的两个主要诱因。T2DM 会诱发血管受损, 引起数种并发症, 对眼睛、肾脏、脑部以及心脏等造成严重损害, 不仅影响患者的生活质量, 甚至还会危及患者生命。随着全基因组和转录组测序技术的发展, 长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 已成为分子生物学研究的热点。lncRNA 的长度从几百个核糖核苷酸到数万个核糖核苷酸不等, 其中部分是由 RNA 聚合酶 II 转录的 mRNA 样转录物, 不能编码开放阅读框<sup>[2]</sup>, 但可以作为机体重要的调控因子参与转录、翻译、蛋白定位、细胞凋亡和热休克反应等多种生命过程<sup>[3]</sup>。作为最早被发现的 lncRNA 分子, 越来越多的研究证实

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20528

## 基金项目

浙江省自然科学基金 (LQ20H260001)

## 作者简介

郭晓晨 (1996—), 女, 硕士生;  
E-mail: gxc872025310@163.com

## 通信作者

高明, E-mail: gm19851105@126.com

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-11-15

录用日期 2021-01-06

文章编号 2095-9982(2021)06-0668-06

中图分类号 R12

文献标志码 A

## 引用

郭晓晨, 吴南翔, 高明. lncRNA H19 参与 II 型糖尿病发生发展相关分子机制的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (6): 668-673.

## 本文链接

[www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20528](http://www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20528)

## Funding

This study was funded.

## Correspondence to

GAO Ming, E-mail: gm19851105@126.com

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2020-11-15

Accepted 2021-01-06

## To cite

GUO Xiaochen, WU Nanxiang, GAO Ming. Research progress on molecular mechanism of lncRNA H19 involved in occurrence and development of type II diabetes mellitus[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(6): 668-673.

## Link to this article

[www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20528](http://www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20528)

H19在T2DM的发生过程中起着重要作用,同时H19还被证实参与调控由T2DM引起的多种并发症。探讨H19在T2DM及其并发症中的分子机制可为T2DM研究提供有效靶标和生物标志物,并为T2DM的早期诊断和治疗提供参考。本文将就H19在T2DM发生发展过程中的作用靶点及调控机制进行综述,探讨其在T2DM及其并发症中发挥的作用。

## 1 H19概述

H19基因全长2.5 kb,位于人类染色体11p15.5,共有5个外显子及4个内含子,基因产物加工生成的成熟H19全长为2.3 kb。H19在进化上具有高度保守性,高丰度表达于胚胎发育期,集中表达于内胚层及中胚层来源的组织,细胞质中表达水平高于细胞核,常以调节性RNA或核糖调节子的方式发挥作用。相关研究表明,H19在表观遗传修饰、RNA代谢以及细胞增殖分化等生命活动中发挥重要作用。由于H19最早被证实在肺癌<sup>[4]</sup>、卵巢癌<sup>[5]</sup>、乳腺癌<sup>[6]</sup>等多种癌症中表达上调,加速肿瘤细胞的增殖和侵袭,与肿瘤转移及预后密切相关,因此先前关于H19的研究多集中在肿瘤领域。不过,近年来H19在代谢领域的研究成为热点。H19可以调节机体糖脂代谢参与T2DM的发生,同时参与T2DM所引起的多种并发症的调控,成为T2DM发生发展过程中不可缺少的调节因子。目前,H19主要通过以下几种机制调节T2DM相关基因在机体的表达:①通过影响胰岛素信号传导通路调节糖异生相关基因,参与人体血糖调节。②通过包括调节区的印迹基因在内的H19的表观遗传调控机制,而调节区则根据亲本来源差异甲基化,从而发挥功能<sup>[7]</sup>。③作为微小RNA(mirco RNA, miRNA)的分子海绵或前体物质,影响miRNA的表达,从而影响下游靶基因的表达。

## 2 H19通过叉头盒转录因子O1 (forkhead box O1, FoxO1)参与T2DM血糖调节

FoxO1是一种参与能量代谢的转录因子<sup>[8]</sup>,广泛存在于肝脏、骨骼肌、脂肪等糖脂代谢的重要器官,其活性受胰岛素负性调控<sup>[9]</sup>,在肝脏中可以调节葡萄糖代谢和胰岛素水平<sup>[10]</sup>,促进糖异生,增加肝脏葡萄糖的输出<sup>[11]</sup>。因具有高度保守的磷酸化位点,直接受上游磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)磷酸化调节,被Akt磷酸化后移出细胞核失活,并解除其对葡

萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶等糖异生基因的转录调控,可以抑制肝脏糖异生,进而降低血糖。Goyal等<sup>[12]</sup>研究表明HepG2细胞中H19缺失引起胰岛素受体水平表达下降,损害胰岛素信号传导通路,促使FoxO1发生去磷酸化,并从细胞质转移至细胞核,上调糖异生相关基因,促进肝脏葡萄糖异生,同时协助核转录因子κB上调白细胞介素-1β的表达,进而损害胰岛β细胞的功能,导致T2DM。后续研究进一步发现H19也可通过阻止转录因子p53与FoxO1启动子结合,使FoxO1启动子上p53的占有率减少,FoxO1发生磷酸化,从而抑制FoxO1活化,导致糖异生基因表达下调,抑制肝脏糖异生<sup>[13]</sup>。Zhang等<sup>[14]</sup>发现p53可以激活沉默信息调节因子6表达,引起p53依赖的FoxO1的核排斥反应,促进FoxO1去乙酰化并向胞质输出,导致糖异生基因表达下调,从而减轻FoxO1依赖的糖异生作用。上述研究表明,H19可以通过p53诱导FoxO1磷酸化或去乙酰化,参与糖异生调控,调节机体血糖水平,但FoxO1磷酸化和去乙酰化这两种途径在此过程中作用的大小尚不清楚,有必要进行深入研究,以探讨这两种途径在H19通过p53介导FoxO1参与糖异生调控中的主导作用。

## 3 H19通过印迹调节胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor 2, Igf2)参与T2DM的发生发展

Igf2/H19是最早被发现且最受关注的一对印迹基因,位于人染色体11p15.5的基因组印迹簇上,分别为父系表达和母系表达,H19位于Igf2下游90 kb处,两者共同竞争H19下游的同一增强子<sup>[15]</sup>,且皆受H19基因上游4 kb处的印迹控制区调控。基因印迹不同于传统的孟德尔遗传现象,指子代特定基因或基因簇只表达来自母源或父源一方的等位基因,而另一方亲本等位基因不表达的表观修饰现象,而其中参与此现象的基因称为印迹基因。有研究证实母体糖尿病组的H19/Igf2印迹控制区甲基化水平更高<sup>[16]</sup>,在这种情况下,Igf2的表达水平可能会增加,H19的表达水平会降低,而暴露于母体糖尿病的胎儿Igf2表达水平则会降低。Ding等<sup>[17]</sup>通过动物实验发现Igf2和H19在妊娠期糖尿病模型后代的胰岛中表达均下调,证实了H19和Igf2参与了该模型中糖尿病的代际传播,Igf2的异常表达与Igf2/H19的甲基化失调有关。Igf2在胰腺过表达使参与胰岛素分泌的胰十二指肠同源异形盒基因1、肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物A基因等具有完

全分化和功能性 $\beta$ 细胞特征的基因下调,诱导 $\beta$ 细胞去分化或内质网应激,从而导致胰腺发育阻滞,胰岛功能紊乱,胰岛素分泌不当,成为T2DM发病的诱因<sup>[18-19]</sup>。同时,Igf2在转基因小鼠 $\beta$ 细胞中过表达也会使胰岛细胞增生并引起形态改变,从而导致高胰岛素血症,继发胰岛素抵抗,成为T2DM发病的早期原因<sup>[20]</sup>。也有研究发现Igf2和H19的差异甲基化区甲基化状态改变与妊娠期糖尿病引起的巨大儿相关,妊娠期糖尿病组的脐血和胎盘中Igf2的表达高于正常糖耐量组,而脐血中H19的表达则低于正常糖耐量组,后代为巨大儿的正常糖耐量组的胎盘和脐血中Igf2的表达较后代为正常体重儿升高<sup>[21]</sup>。Igf2及其受体在急性高糖和糖尿病中过度表达激活钙调神经磷酸酶依赖性信号通路,导致心肌肥大相关蛋白下游活化和表达,触发心肌肥大和体内外心肌细胞凋亡,与糖尿病心肌病密切相关<sup>[22]</sup>。

#### 4 H19与miRNA作用参与T2DM及其并发症的调控

miRNA是一类丰富的内源性非编码RNA,在物种间具有高度保守性、组织特异性、时序性以及疾病特异性,可通过与mRNA的3'非翻译区进行完全或不完整的碱基配对<sup>[23]</sup>,在转录水平抑制靶基因的翻译,实现在调控发育、分化、细胞增殖以及免疫和代谢等多种生物学过程发挥重要作用<sup>[24]</sup>,有证据表明miRNA可作为lncRNA发挥作用的重要环节之一,lncRNA通过多种途径对miRNA进行调控,其表达变化也可以影响到miRNA的作用。近年来越来越多的国内外研究证实H19可通过与miRNA相互作用,参与T2DM的血糖调节及其并发症的调控过程,为T2DM及其并发症的研究提供新的生物标志物。

##### 4.1 H19作为miRNA的分子海绵发挥作用

let-7是目前发现最早的miRNA,其在肌肉过度表达会导致胰岛素抵抗和糖耐量受损已被证实<sup>[25]</sup>,Zhu等<sup>[26]</sup>研究发现let-7过表达会抑制胰岛素-PI3K-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的多个组分,导致胰岛素抵抗和外周葡萄糖耐受不良,并出现胰岛 $\beta$ 细胞代偿性胰岛素分泌增加以补偿外周的胰岛素抵抗。

一些lncRNA可以以一种竞争性内源RNA的形式成为miRNA的“分子海绵”(molecular sponge),从而抑制miRNA的表达,并促进miRNA靶基因的表达水平<sup>[27]</sup>。其中,H19可以作为分子海绵分离和调节let-7

家族miRNAs<sup>[28]</sup>,阻断let-7对其下游靶基因转录后的抑制,从而恢复下游靶基因的功能<sup>[29]</sup>。有研究表明H19/let-7以双负反馈环的形式参与调节肌肉中的葡萄糖代谢<sup>[30]</sup>,H19在骨骼肌中充当let-7的上游调节器<sup>[31]</sup>,作为let-7的竞争性内源RNA特异性的隔离内源性let-7。靶向沉默H19在不影响let-7水平的情况下增加let-7的生物利用度,let-7通过介导胰岛素-PI3K-mTOR途径抑制胰岛素受体、胰岛素受体底物2、胰岛素样生长因子受体1等多种成分,从而导致糖耐量受损。同时,非典型双特异性磷酸酶27作为H19在肌肉胰岛素敏感性调节中的重要下游效应器,也是H19/let-7介导的转录后调控的靶点,下调H19后通过升高let-7的生物利用度使其表达降低,进而降低腺苷酸活化蛋白激酶的活性<sup>[32]</sup>,影响葡萄糖摄取和脂肪酸氧化<sup>[33]</sup>,从而导致胰岛素抵抗。也有研究表明H19在胰腺中可以通过隔离let-7阻止let-7与其内源性靶点作用从而诱导 $\beta$ 细胞的增殖,同时PI3K-Akt信号通路被认为是保证 $\beta$ 细胞质量的关键调控因子,H19可以通过激活PI3K-Akt信号级联触发 $\beta$ 细胞增殖<sup>[34]</sup>,但触发这一信号通路的事件仍有待充分阐明。

糖尿病小鼠的肠上皮细胞的异常分化与Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号传导过度有关<sup>[35]</sup>,H19是糖尿病患者肠上皮分化的重要标志性lncRNA,其在糖尿病小鼠的肠上皮细胞中明显上调,可作为miR-141-3p的分子海绵通过隔离内源性miR-141-3p使 $\beta$ -catenin及其下游效应子表达上调,与糖尿病小鼠的肠上皮细胞分化异常有关<sup>[36]</sup>。间充质干细胞衍生外体的H19可竞争性结合miR-152-3p,从而上调其靶基因——第10染色体缺失与张力蛋白同源的磷酸酶基因(phosphatase and tension homology deleted on chromosome ten, PTEN)促进糖尿病足溃疡的创面愈合<sup>[37]</sup>。在糖尿病诱导的APRE-19细胞内质网应激过程中,H19通过抑制miR-93对下游靶点的作用,从而上调X-盒结合蛋白1(X-box binding protein, XBP-1)抑制高糖诱导的炎症反应,调节高糖状态下视网膜内皮细胞的炎症过程,从而抑制糖尿病视网膜病变<sup>[38]</sup>。

##### 4.2 H19作为miRNA的前体物质发挥作用

在miRNAs编码的过程中,某些lncRNAs可作为其编码之前的物质,这种lncRNAs可以说是该miRNAs的前体物质。H19的外显子1编码两个miRNAs:miR-675-5p和miR-675-3p,此时H19可作为miR-675的前体物质发挥作用,并参与T2DM引起的多种并发症的调控。H19/miR-675轴可通过靶向电压依赖性阴离子通道蛋

白1 (voltage-dependent anion channel protein 1, VDAC1) 参与高糖诱导的细胞凋亡的调节, H19在糖尿病心肌病大鼠的心肌细胞中强表达可使miR-675上调, miR-675可与其下游靶基因VDAC1的3'非编码区域结合使VDAC1的表达下降, 抑制细胞凋亡, 减轻糖尿病心肌病的炎症和氧化应激<sup>[39]</sup>。H19/miR-675可以通过早期生长反应蛋白1调节维生素D受体的表达从而参与糖尿病肾病, 糖尿病肾病组H19、miR-675表达增加, miR-675作用于维生素D受体使其表达下降, 从而导致早期生长反应蛋白1的表达下降, 早期生长反应蛋白1与H19的表达呈正相关, 因而H19表达下降, 从而形成维持维生素D受体内环境稳态和降低糖尿病肾病发生率所需的负反馈调节通路<sup>[40]</sup>。

## 5 其他

除上述机制外, 也有研究发现在高脂饮食小鼠的肝脏中H19表达增加, H19在肝脏中过表达会促进肝脏葡萄糖的生成和胰岛素抵抗, 肝脏特异性H19和S-腺苷同型半胱氨酸水解酶(S-adenosyl-homocysteine hydrolase, SAHH)之间相互作用构成一个潜在机制即H19/SAHH调控轴<sup>[41]</sup>, H19结合SAHH并使其失活, S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosyl homocysteine, SAH)水解减少, SAH对DNA甲基转移酶3B抑制增加, 导致DNA甲基化降低<sup>[42]</sup>, 促进肝细胞核因子4 $\alpha$  (Hepatocyte nuclear factor 4-alpha, HNF4 $\alpha$ )的表达, 从而使葡萄糖-6-磷酸酶、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶1等糖异生基因的表达增加, 导致葡萄糖生成也增加<sup>[43]</sup>, 该研究与上述PI3K/Akt/FoxO1通路的研究得到的结论相反, 虽具体机制尚不明确, 但该结果显示H19诱导的HNF4 $\alpha$ 启动子甲基化水平变化不大, 表明HNF4 $\alpha$ 的表达调控还涉及其他机制。Schmidt等<sup>[44]</sup>研究表明H19过表达可促进棕色脂肪细胞的脂肪生成、氧化代谢和线粒体呼吸等。与白色脂肪组织相比, 棕色脂肪组织可通过解偶联储存在线粒体膜质子梯度中的电化学能量, 将体内储存的营养物质(如葡萄糖)转化为热能来支持能量分解代谢<sup>[45]</sup>, 从而改善肥胖和胰岛素抵抗。H19可以通过与多梳抑制复合物2 (polycomb repressive complex 2, PRC2)结合并募集到GTP结合蛋白Di-Ras3 (GTP-binding protein Di-Ras3, DIRAS3)启动子区, 表观抑制心肌细胞DIRAS3转录, 促进mTOR磷酸化, 抑制糖尿病心肌病自噬的激活<sup>[46]</sup>。T2DM患者中H19下调, 使胰岛素受体、胰岛素样生长因子1受体表达下降, 引起Akt活化障碍, 导致血管生成受损,

从而影响糖尿病创伤愈合<sup>[47]</sup>。此外, H19还可以通过抑制丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) - 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 信号通路抑制转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) - $\beta$ 1及其信号通路来阻止糖尿病视网膜中葡萄糖介导的内皮-间充质转化<sup>[48]</sup>。

## 6 总结和展望

H19作为最早被发现的lncRNA分子, 在2型糖尿病的血糖调节及其并发症的调控过程中发挥着重要作用, 近年来在国际上的研究也比较广泛, 但目前研究仍处于方兴未艾的层面, 很多层面的研究存在盲点: 第一, 肝脏中H19通过PI3K/Akt通路调控FoxO1磷酸化参与血糖调节的机制研究比较明确, 可以通过这一通路进一步探索血糖调节的新方法, 但H19通过p53调节FoxO1磷酸化或去乙酰化在糖异生过程中的主导地位尚不明确, 还需进行进一步的研究; 第二, H19可以通过其印迹基因Igf2的差异甲基化参与T2DM相关疾病的调节, 但T2DM发生发展过程中关于印迹基因表观遗传的调控模式尚不明确; 第三, 关于H19和miRNA相互作用的研究较为全面, 可以以H19和miRNA的调控机制为思路, 为T2DM及其并发症的研究提供生物标志物, 并建立H19-miRNA-靶基因等关系网络, 更好地理解 and 探索H19在T2DM及其并发症在内的多种疾病治疗中的作用, 如利用肝脏中H19和let-7之间双反馈环, 探索T2DM血糖调节的治疗方法; 利用H19与各种miRNA相互作用的关系, 探索由T2DM引起的关于糖尿病肾病、糖尿病眼病、糖尿病心肌病以及糖尿病足溃疡等多种并发症的新的调控方式, 以期找到治疗这些疾病的新靶点。

关于上述问题, 相信在将来随着对H19研究的深入会逐步得到解决, 从而可以更好地理解H19在T2DM及其并发症中的作用, 为T2DM及其并发症的治疗提供新的思路和靶点。

## 参考文献

- [1] CHO NH, SHAW JE, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas : global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138 : 271-281.
- [2] YOSHIMURA H, MATSUDA Y, YAMAMOTO M, et al. Expression and role of long non-coding RNA H19 in

- carcinogenesis [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23 : 614-625.
- [3] MA L, BAJIC VB, ZHANG Z. On the classification of long non-coding RNAs [J]. *RNA Biol*, 2013, 10 (6) : 924-933.
- [4] CHEN C, LIU WR, ZHANG B, et al. LncRNA H19 downregulation confers erlotinib resistance through upregulation of PKM2 and phosphorylation of AKT in EGFR-mutant lung cancers [J]. *Cancer Lett*, 2020, 486 : 58-70.
- [5] LI J, HUANG Y, DENG X, et al. Long noncoding RNA H19 promotes transforming growth factor- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition by acting as a competing endogenous RNA of miR-370-3p in ovarian cancer cells [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11 : 427-440.
- [6] HAN J, HAN B, WU X, et al. Knockdown of lncRNA H19 restores chemo-sensitivity in paclitaxel-resistant triple-negative breast cancer through triggering apoptosis and regulating Akt signaling pathway [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 359 : 55-61.
- [7] 何茹, 王宇. 长链非编码 RNA 在宫颈癌中的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28 (6) : 1025-1028.
- HE R, WANG Y. Research progress of long non-coding RNA in cervical cancer [J]. *Mod Oncol*, 2020, 28 (6) : 1025-1028.
- [8] PENG S, LI W, HOU N, et al. A review of *FoxO1*-Regulated metabolic diseases and related drug discoveries [J]. *Cells*, 2020, 9 (1) : 184.
- [9] LIU P, KAO TP, HUANG H. CDK1 promotes cell proliferation and survival via phosphorylation and inhibition of FOXO1 transcription factor [J]. *Oncogene*, 2008, 27 (34) : 4733-4744.
- [10] BENCHOULA K, ARYA A, PARHAR IS, et al. FoxO1 signaling as a therapeutic target for type 2 diabetes and obesity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 891 : 173758.
- [11] SMITH GC, TURNER N. FOXO1 is the headline akt regulating hepatic glucose metabolism [J]. *Endocrinology*, 2017, 158 (8) : 2436-2438.
- [12] GOYAL N, SIVADAS A, SHAMSUDHEEN KV, et al. RNA sequencing of db/db mice liver identifies lncRNA H19 as a key regulator of gluconeogenesis and hepatic glucose output [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 8312.
- [13] GOYAL N, TIWARY S, KESHARWANI D, et al. Long non-coding RNA H19 inhibition promotes hyperglycemia in mice by upregulating hepatic FoxO1 levels and promoting gluconeogenesis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97 (1) : 115-126.
- [14] ZHANG P, TU B, WANG H, et al. Tumor suppressor p53 cooperates with SIRT6 to regulate gluconeogenesis by promoting FoxO1 nuclear exclusion [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111 (29) : 10684-10689.
- [15] MATSUZAKI H, KURAMOCHI D, OKAMURA E, et al. Recapitulation of gametic DNA methylation and its post-fertilization maintenance with reassembled DNA elements at the mouse *Igf2/H19* locus [J]. *Epigenetics Chromatin*, 2020, 13 (1) : 2.
- [16] SHAO WJ, TAO LY, GAO C, et al. Alterations in methylation and expression levels of imprinted genes *H19* and *Igf2* in the fetuses of diabetic mice [J]. *Comp Med*, 2008, 58 (4) : 341-346.
- [17] DING GL, WANG FF, SHU J, et al. Transgenerational glucose intolerance with *Igf2/H19* epigenetic alterations in mouse islet induced by intrauterine hyperglycemia [J]. *Diabetes*, 2012, 61 (5) : 1133-1142.
- [18] CASELLAS A, MALLOL C, SALAVERT A, et al. Insulin-like growth factor 2 overexpression induces  $\beta$ -cell dysfunction and increases beta-cell susceptibility to damage [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (27) : 16772-16785.
- [19] ZHU Y, LIU Q, ZHOU Z, et al. PDX1, Neurogenin-3, and MAFA : critical transcription regulators for beta cell development and regeneration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8 : 240.
- [20] DEVEDJIAN JC, GEORGE M, CASELLAS A, et al. Transgenic mice overexpressing insulin-like growth factor-II in  $\beta$  cells develop type 2 diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2000, 105 (6) : 731-740.
- [21] SU R, WANG C, FENG H, et al. Alteration in expression and methylation of IGF2/H19 in placenta and umbilical cord blood are associated with macrosomia exposed to intrauterine hyperglycemia [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (2) : e0148399.
- [22] FENG CC, PANDEY S, LIN CY, et al. Cardiac apoptosis induced under high glucose condition involves activation of IGF2R signaling in H9c2 cardiomyoblasts and streptozotocin-induced diabetic rat hearts [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97 : 880-885.
- [23] PENG B, THENG PY, LE MT. Essential functions of miR-125b in cancer [J]. *Cell Prolif*, 2021, 54 (2) : e12913.
- [24] NIU L, YANG W, DUAN L, et al. Biological implications and clinical potential of metastasis-related miRNA in colorectal

- cancer [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23 : 42-54.
- [25] JUN-HAO ET, GUPTA RR, SHYH-CHANG N. Lin28 and let-7 in the metabolic physiology of aging [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27 (3) : 132-141.
- [26] ZHU H, SHYH-CHANG N, SEGRÈ AV, et al. The *Lin28/let-7* axis regulates glucose metabolism [J]. *Cell*, 2011, 147 (1) : 81-94.
- [27] JIA P, CAI H, LIU X, et al. Long non-coding RNA H19 regulates glioma angiogenesis and the biological behavior of glioma-associated endothelial cells by inhibiting microRNA-29a [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381 (2) : 359-369.
- [28] KALLEN AN, ZHOU XB, XU J, et al. The imprinted H19 lncRNA antagonizes Let-7 MicroRNAs [J]. *Mol Cell*, 2013, 52 (1) : 101-112.
- [29] 王小雪, 孙丽华. 长链非编码RNA与微小RNA相互作用对调控疾病的研究进展 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34 (5) : 589-592.
- WANG XX, SUN LH. Progress in regulation of interactions between long non-coding RNA and microRNA [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2018, 34 (5) : 589-592.
- [30] GAO Y, WU F, ZHOU J, et al. The H19/let-7 double-negative feedback loop contributes to glucose metabolism in muscle cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42 (22) : 13799-13811.
- [31] FROST RJ, OLSON EN. Control of glucose homeostasis and insulin sensitivity by the Let-7 family of microRNAs [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108 (52) : 21075-21080.
- [32] 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.
- [33] CHEN M, HUANG N, LIU J, et al. AMPK: a bridge between diabetes mellitus and Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 400 : 113043.
- [34] SANCHEZ-PARRA C, JACOVETTI C, DUMORTIER O, et al. Contribution of the long noncoding RNA H19 to  $\beta$ -Cell mass expansion in neonatal and adult rodents [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (11) : 2254-2267.
- [35] HUANG CZ, XU JH, ZHONG W, et al. Sox9 transcriptionally regulates Wnt signaling in intestinal epithelial stem cells in hypomethylated crypts in the diabetic state [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8 (1) : 60.
- [36] SHAN TD, LV SY, TIAN ZB, et al. Knockdown of lncRNA H19 inhibits abnormal differentiation of small intestinal epithelial cells in diabetic mice [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (1) : 837-848.
- [37] LI B, LUAN S, CHEN J, et al. The MSC-derived exosomal lncRNA H19 promotes wound healing in diabetic foot ulcers by upregulating PTEN via MicroRNA-152-3p [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 19 : 814-826.
- [38] LUO R, XIAO F, WANG P, et al. lncRNA H19 sponging miR-93 to regulate inflammation in retinal epithelial cells under hyperglycemia via XBP1s [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69 (3) : 255-265.
- [39] LI X, WANG H, YAO B, et al. lncRNA H19/miR-675 axis regulates cardiomyocyte apoptosis by targeting VDAC1 in diabetic cardiomyopathy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 36340.
- [40] FAN W, PENG Y, LIANG Z, et al. A negative feedback loop of H19/miR-675/EGR1 is involved in diabetic nephropathy by downregulating the expression of the vitamin D receptor [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (10) : 17505-17513.
- [41] ZHONG T, MEN Y, LU L, et al. Metformin alters DNA methylation genome-wide via the H19/SAHH axis [J]. *Oncogene*, 2017, 36 (17) : 2345-2354.
- [42] ZHOU J, YANG L, ZHONG T, et al. H19 lncRNA alters DNA methylation genome wide by regulating S-adenosylhomocysteine hydrolase [J]. *Nat Commun*, 2015, 6 : 10221.
- [43] ZHANG N, GENG T, WANG Z, et al. Elevated hepatic expression of H19 long noncoding RNA contributes to diabetic hyperglycemia [J]. *JCI Insight*, 2018, 3 (10) : e120304.
- [44] SCHMIDT E, DHAOUADI I, GAZIANO I, et al. lncRNA H19 protects from dietary obesity by constraining expression of monoallelic genes in brown fat [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) : 3622.
- [45] BARTELT A, HEEREN J. The holy grail of metabolic disease: brown adipose tissue [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23 (3) : 190-195.
- [46] ZHUO C, JIANG R, LIN X, et al. lncRNA H19 inhibits autophagy by epigenetically silencing of DIRAS3 in diabetic cardiomyopathy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (1) : 1429-1437.
- [47] TAO SC, RUI BY, WANG QY, et al. Extracellular vesicle-mimetic nanovesicles transport lncRNA-H19 as competing endogenous RNA for the treatment of diabetic wounds [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25 (1) : 241-255.
- [48] THOMAS A A, BISWAS S, FENG B, et al. lncRNA H19 prevents endothelial—mesenchymal transition in diabetic retinopathy [J]. *Diabetologia*, 2019, 62 (3) : 517-530.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)