

综述

LncRNA在糖尿病认知功能障碍中的作用及中医药研究进展

石嶮力¹, 王忠¹, 杨卫彬^{1,2*}(¹中国中医科学院中医临床基础研究所, 北京 100027; ²中国中医科学院研究生院, 北京 100027)

摘要: 糖尿病认知功能障碍(diabetic cognitive dysfunction, DCD)作为2型糖尿病常见并发症之一, 目前还存在临床病情复杂、作用机制不明、治疗方案欠缺、病程持续冗长、医疗费用高昂等问题。早期、快速、准确地诊断疾病对积极有效指导临床治疗和预后康复起到关键作用。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)能够发挥多种生物学功能, 可作为及时诊断疾病和延缓病程发展的一种新型调控标志物。它对早期准确地诊断疾病, 以及指导临床治疗和预后康复起到关键性的积极作用。本文就近年来lncRNA在DCD中的作用进行综述, 并结合中医药理论对DCD精准诊断及治疗的发展方向进行展望, 以期寻找适用于临床的有效生物标志物和潜在中药有效成分, 为后续研发相关临床实验室诊断新方法 & 药物提供可靠的理论基础。

关键词: 长链非编码RNA; 糖尿病认知功能障碍; 生物标志物; 中医药; 治疗靶点

Research progress on the function of long non-coding RNA in diabetic cognitive dysfunction and traditional Chinese medicine

SHI Yinli¹, WANG Zhong¹, YANG Weibin^{1,2*}(¹Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100027, China;²Graduate School of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100027, China)

Abstract: One of the most common complications of type 2 diabetes is diabetic cognitive dysfunction (DCD), which is characterized by complicated conditions, a dearth of effective treatment options, a low patient quality of life, and significant financial obligations. Prognostic rehabilitation and clinical treatment are greatly aided by prompt, precise, and early disease detection. Various biological functions are associated with long non-coding RNA (lncRNA). It is essential and helpful for directing therapeutic care, forecasting rehabilitation, and making a beforehand, accurate, effective diagnosis. In order to identify useful biomarkers and potentially useful components of traditional Chinese medicine that can be applied to clinical practice, as well as to provide a solid theoretical foundation for future research and development of novel diagnostic techniques and medications in relevant clinical laboratories. This work aims to explore the role of lncRNA in DCD in recent years and anticipate the future direction of accurate diagnosis and treatment of DCD, integrating traditional Chinese medicine theories.

Key Words: long non-coding RNA; diabetic cognitive dysfunction; biomarkers; traditional Chinese medicine; therapeutic target

收稿日期: 2024-03-06

基金项目: 国家重大科技专项重大新药开发(2017ZX09301059)

第一作者: E-mail: vivienne@foxmail.com

*通信作者: E-mail: ywb823@126.com

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种复杂常见的慢性内分泌疾病。DM患者中约有90%患有2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)。流行病学调查显示, 2021年全球范围内约有5.36亿T2DM患者, 这个数字将会在2045年增加一倍^[1]。机体长期处于高血糖环境下会对心脏、肾脏、脑、周围神经和血管等器官和组织逐渐造成不可逆性损害。糖尿病合并认知功能障碍(diabetic cognitive dysfunction, DCD)是T2DM患者随着病情进展下中枢神经系统出现不同程度的损害, 具体表现为学习和空间能力减退、注意力不集中、健忘、认知缺失, 甚至出现不可逆性痴呆^[2]。临床研究表明, DM患者中DCD的发病率约为45%^[3]。与未患DM的人群相比, T2DM人群患认知障碍的风险比正常人高出60%, 这其中包括阿尔兹海默症和血管性痴呆^[4,5]。它是全世界亟需重点关注的公共卫生健康和社会经济问题之一。中国作为人口大国, 更应重视这一疾患。临床诊断DCD主要依靠简易精神状态量表、蒙特利尔认知评估量表、颅脑CT、磁共振成像及血液学检查, 但依旧存在检查者主观意识偏倚、检查时间长、器官结构及病变显示有限、容积效应等不可避免的局限性。DCD作用机制暂不明确, 目前研究表明, 其发生发展与糖脂代谢紊乱、细胞自噬、异常氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、血脑屏障损伤、血管生成、tau蛋白异常磷酸化、糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)异常堆积等生理病理过程密切相关^[6,7]。目前医疗方式主要通过检测常规生化标志物(如血糖、血脂、胰岛素指数)、脑组织类标志物[如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、淀粉样 β -肽(amyloid β -peptide, A β)、载脂蛋白E、AGEs]等为主, 对新兴DCD生物标志物的文献报道较为欠缺。随着精准医疗概念的提出及实践, 针对DCD的基因组学探索逐渐成为研究热点之一。DCD发生发展过程中涉及DNA、RNA及转录因子表达变化, 这些标志物的敏感性和特异性往往比影像学检查更具优势。深入研究DCD后生物分子标志物的变化及规律, 有助于弥补目前传统医学诊断方式的不足, 为DCD的治疗提供新的方向。

长链非编码RNA(long non-coding RNA,

lncRNA)是指基因组产生的长度大于200个核苷酸的转录本, 具有广泛的生物学功能^[8]。lncRNA在调节基因表达的多个过程中起到关键作用, 不仅影响信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)的转录、剪接、翻译、输出和导入, 而且作为内源竞争性RNA结合微小RNA(microRNA, miRNA)方式调控基因的表达, 在发育、细胞凋亡和细胞周期等生理病理机制中发挥关键作用^[9]。有研究已证明, lncRNA是内分泌及中枢神经系统疾病的重要调节因子, 但目前围绕lncRNA与DCD的研究还相对较少^[10,11]。本综述回顾了近年来lncRNA在DCD中的机制研究和靶向治疗的作用, 并与中医药研究相结合, 旨在了解lncRNA在DCD中发挥的调控效应。

1 lncRNA在DCD的表达

lncRNA结构具有多样性和可塑性, 在细胞核、细胞质、染色质中均有不同程度的表达, 但缺乏对蛋白质的编码能力^[12]。它可通过碱基配对与DNA、RNA及蛋白质相互作用, 发挥信号调控、分子导向、分子诱导、分子支架、基因调控等生物学功能^[13]。RNA测序(RNA sequencing, RNA-Seq)、基因芯片以及多组学分析是作为探索lncRNA的表达谱变化和分析其分子功能的重要手段。Yoon等^[14]对高糖高脂饲养小鼠进行脑皮层转录组分析, 结果表明, lncRNA RP23-143A14.3、lncRNA SNHG20、lncRNA MIAT、lncRNA MEG3等表达存在显著差异。lncRNA RP23-143A14.3是miR-212/132的潜在宿主基因, 已有研究表明, 这些miRNA是神经发育、认知记忆所需的关键因子^[15]。许倩倩^[16]通过基因芯片和生物信息学技术筛选T2DM模型小鼠海马组织中存在表达具有差异的lncRNA和mRNA, 结果表明, 与db/m小鼠相比, 表达存在显著性差异的lncRNA共有75个, 其中上调lncRNA有22个, 以lncRNA NONMMUG043899最具有代表性; 下调lncRNA中以lncRNA NONMMUG028799的表达差异最为显著。后续q-PCR实验进一步验证其RNA序列具有良好的重复性、稳定性和可靠性。生物信息学结果表明, 这些lncRNA主要通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Janus激酶信号传

送途径(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)、VEGF多条信号通路调控蛋白质磷酸化、学习记忆、炎症反应、免疫反应、神经代谢、鞘脂代谢、血管生成等生理学机制。Ci等^[17]对T2DM小鼠海马组织进行微阵列分析后发现, lncRNA ENSMUST0000018875、lncRNA gi/755552777/ref/XR_875577.1和lncRNA gi/755494846/ref/XR_387234.2/等143个lncRNA和49个mRNA表达存在显著差异。这些lncRNA和mRNA可能通过炎症、细胞周期和细胞凋亡的相关通路参与细胞黏附、细胞增殖、离子转运、糖脂代谢、胆碱能突触反应等过程。综上所述, 通过生物信息学及多种转录分析手段发现, DCD中存在有效靶向lncRNAs, 由此进一步揭示非编码RNA-蛋白质-信号通路调控网络和生物学功能。

2 lncRNA参与DCD的多种生理病理机制

lncRNA在DCD的作用机制复杂且多维。其中, 促炎症因子的表达增加导致神经系统异常炎症反应。高糖环境下氧化应激失衡和ROS过度生成可导致神经元凋亡和不可逆的认知损伤。lncRNA调控细胞自噬, 自噬适度可清除神经毒性蛋白, 保护神经, 但异常自噬同样会引起细胞损伤。此外, lncRNA可参与调节血脑屏障功能。这些作用机制相互交错, 相互影响, 通过lncRNA调控深度参与DCD的病理进程。

2.1 lncRNA参与DCD的炎症反应

炎症反应被认为是DCD的重要机制。有研究证实, 促炎症因子的表达水平上调导致AGEs异常堆积, 抑制星形胶质细胞、小胶质细胞活化, 轴突、树突减少, 引发中枢神经系统组织损伤和脑血管重构, 促进DCD的病程进展^[18]。lncRNA VOF16特异性高表达于DM模型大鼠脑组织中, 其通过调节miR-205-Gnb3轴激活MAPK信号通路, 靶向抑制miR-205表达从而下调鸟苷酸核苷酸结合蛋白3(guanine nucleotide-binding protein 3, GNB3)表达水平, 影响高糖环境下神经炎症反应及细胞增殖^[19]。Du等^[20]发现, 在DM模型小鼠中lncRNA MALAT1表达水平明显升高, 由此参与DCD进展。沉默MALAT1能够靶向海绵体miR-224-5p, 显著降低细胞炎症相关因子NOD样受体热蛋白结构域相

关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶1(cysteiny aspartate specific proteinase 1, Caspase1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的表达水平, 通过抑制炎症小体活化以减轻异常炎症反应, 一定程度恢复神经元功能。由此表明, lncRNA MALAT1可能是一个高度可靠的DCD潜在干预因子, 通过靶向lncRNA调节异常炎症反应可能成为治疗DCD的新思路。

2.2 lncRNA参与DCD的细胞凋亡

lncRNA在DCD中并非单独发挥作用, 神经元在高糖环境诱导下出现炎症反应增强、氧化应激动态平衡失调、细胞自噬过度激活或抑制、细胞焦亡、细胞缺氧等异常状态, 进而导致神经毒性累积, 引发级联反应, 加速细胞凋亡, 最终出现不可逆性认知损伤^[21]。Wang等^[22]发现, lncRNA NONMMUG032990、lncRNA NONMMUG026773、lncRNA NONMMUG002771、lncRNA NONMMUG 46368在db/db小鼠中表达存在显著差异, 它能够通过调控下游因子基质金属蛋白酶8(matrix metalloproteinase 8, MMP8)、缺氧诱导因子-3 α (hypoxia-inducible factor 3 alpha, HIF-3 α)、基质金属蛋白酶组织抑制因子1(tissue inhibitor of metal protease 1, TIMP-1)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶3(cysteiny aspartate specific proteinase 3, Caspase3)、半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶9(cysteiny aspartate specific proteinase 9, Caspase9)和具有序列相似性的家族187成员B(family with sequence similarity 187 member B, FAM187B)的表达水平, 延缓海马区神经元异常凋亡。Hao等^[23]构建DM大鼠模型以期阐明lncRNA LOC103690121在海马区呈现过表达能够促进神经元凋亡, 其机制可能与调控磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)信号通路下调因子半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶8(cysteiny aspartate specific proteinase 8, Caspase8)、Bcl-2相关的X蛋白质(Bcl-2-associated X protein, Bax)、Caspase3、Caspase9的表达量存在密切关联。另一项研究发现, 基于高糖环境下沉默lncRNA MEG3可调控PC12细胞内线粒体热休

克蛋白家族磷酸化, 激活热休克蛋白90A(heat shock protein family 90A, HSP90A)的线粒体易位, 诱导原代海马神经元出现异常凋亡^[24]。后续通过构建DM大鼠模型, 在室内侧内注射腺病毒以过表达MEG3进行体内验证, 结果表明, 与NC组相比, DM组中细胞凋亡率、线粒体通透性过渡孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)水平显著增加, 表明高糖环境下神经元损伤严重; 与DM+MEG3-NC组相比, DM+MEG3-OE组中显著降低细胞凋亡率, 一定程度减轻线粒体膜电位崩溃和mPTP在初级海马神经元中的开放。此外, lncRNA H19过表达可调控Wnt/ β -catenin信号通路上调DM大鼠海马区Wnt家族成员3A(Wnt family member 3A, Wnt3)、 β -连环蛋白(β -catenin)、细胞因子-1(T cell factor-1, TCF-1)、Bax、Caspase8和Caspase3的表达和下调糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)和B淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达水平, 显著诱导神经元凋亡, 由此可见, 抑制此lncRNA有望成为治疗DCD的新靶点之一^[25]。

2.3 lncRNA参与DCD的细胞自噬

自噬是一种细胞高度保守代谢的生理过程, 这其中需要内质网、高尔基体、溶酶体等多种细胞器参与。有研究表明, 适度细胞自噬有助于清除T2DM患者大脑内累积的大量神经元毒性蛋白, 进而发挥神经保护作用^[26]。此外, 细胞自噬参与调控细胞中A β 蛋白、tau蛋白和突触型核蛋白的产生、清除及转运^[27]。高糖环境下, lncRNA PVT1在海马区细胞中的表达量变化水平与时间存在正相关性。进一步研究发现, DM模型小鼠海马区lncRNA PVT1表达下调, 过度抑制细胞自噬, 而通过激活自噬/PVT1通路及下游自噬蛋白苣氯素1(Beclin1)、微管轻链相关蛋白3(microtubule-associated proteins light chain 3, LC3)、受体相互作用蛋白1(receptor-interacting protein 1, RIP1)和受体相互作用蛋白3(receptor-interacting protein 3, RIP3)的表达水平, 可延缓海马神经元突触可塑性损害, 调节海马神经电生理活动和细胞凋亡^[28]。已有证据表明, 一些药物能通过调节细胞自噬功能发挥改善DCD的作用^[29,30], 细胞自噬作为一把“双刃剑”, 异常缺失或过度激活均可引起氧化应

激异常及细胞凋亡, 因此, 基于细胞自噬下lncRNA在DCD发生进展中起到何种作用依旧存在争议。

2.4 lncRNA参与DCD的氧化应激反应

氧化应激可能与DCD的发生发展存在密切联系。在长期缺氧、血管闭塞条件下可能出现激活细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2)、C-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和AGEs等细胞内外调节途径、生物膜脂质过氧化、蛋白变性、Ca²⁺稳态失衡、线粒体内电子传递链功能异常等生理病理过程, 由此破坏氧化-抗氧化动态平衡, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度生成, 激活下游Caspase级联反应, 最终加速细胞死亡^[31,32]。lncRNA MEG3被认为是影响DCD发病进程最有潜力的lncRNA之一。细胞实验发现, 过表达MEG3可调控伴有Ras相关C3肉毒毒素底物1(rac family small GTPase 1, Rac1) 3'UTR相互作用、抑制Rac1的表达和ROS产生, 从而一定程度挽救高糖环境下诱导的细胞神经毒性^[33]。但目前针对lncRNA通过调控氧化应激以改善DCD的研究仍缺乏确切证据, 其是否能够成为治疗DCD的有效靶点仍有待进一步研究。

2.5 lncRNA参与DCD的血脑屏障损伤与血管生成

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)是由脑微血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、细胞间的紧密连接、完整的基膜以及神经胶质膜构成, 将血液与大脑内环境分隔, 具有调节分子物质的流入与流出的功能^[34]。BBB功能障碍可能是DCD发生的潜在因素之一。高糖环境下出现BBB异常损伤可能与紧密连接蛋白功能障碍、血管细胞损伤、胶质细胞损伤等病理机制密切相关, 最终导致海马区出现大量AGEs堆积^[35]。另一方面, 在血管内皮生长因子和神经营养因子参与下, 炎症因子、缺氧诱导因子与氧化应激因子相互转化, 是DCD血管神经修复再生、时空调控的关键因素^[36]。有趣的是, Nuthukattu等^[37]针对db/db小鼠进行单核转录组学和MRI成像分析表征出T2DM与痴呆相关的分子效应。以lncRNA GM12339和lncRNA CARMN为代表的非编码RNA

通过细胞间连接、细胞骨架和破坏相关细胞信号通路增加内皮通透性,进而增加大脑中BBB的通透性,被认为可能是神经退行性疾病发展的潜在因子,行为学实验及MRI影像学则进一步明确DCD发生与BBB之间的潜在关联。

有研究证实, lncRNA H19通过整合miR-1b以实现血管相关蛋白B位淀粉样蛋白前体蛋白切割酶(beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme, BACE)表达量的负向调控;鼻内给药miR-15b模拟物可显著降低DM模型大鼠海马CA1区域BACE3蛋白表达水平,降低tau蛋白异常磷酸化和AGEs堆积, Morris水迷宫实验验证其有助于改善大鼠的认知能力^[38]。另一项研究结果表明, lncRNA OIP5-AS1能够通过海绵化miR-200b,显著增强下游血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)、血管生成素_{1.7}(angiopoietin_{1.7}, Ang_{1.7})、Caspase3靶向蛋白表达水平,减轻DM小鼠海马微血管病变,在BBB通透性调控中发挥作用^[39]。Wang等^[40]的研究发现,血清外泌体中的lncRNA MALAT1可能在DCD疾病诊断和治疗中发挥重要作用,它不仅干预神经元炎症反应,同时可能通过BBB靶向干预海绵体miR-382-3p,提升脑源性神经营养因子结合和表达能力,从而改善T2DM小鼠的认知缺陷。这与前期多项研究结果预期一致,由此说明, lncRNA MALAT1能够通过多种生理病理机制发挥相应作用。综上所述,异常炎症反应、氧化应激、细胞自噬、细胞凋亡、增殖等多种生理病理过程相互作用、相互影响,最终改变内皮细胞功能和通透性,造成BBB障碍,临床表现出认知及行为学的改变。

3 中医药通过lncRNA参与DCD的发生发展

中医学将DCD归于“消渴”“呆病”“痴呆”范畴,认为疾病发病的病因病机是由于消渴病程日久,耗伤阴阳,肾气阴阳亏损,气血运行不足,进而髓海空虚以致神机失用^[41]。中医基础理论及中医诊断讲究整体观念及辨证论治,侧重补肾、化痰、祛瘀、开窍,现有大量临床及实验研究表明,中药可通过多靶点、多途径、多机制综合治疗DCD,对延缓疾病进程具有显著效果。

近年来,研究者逐渐青睐于通过将传统中药复

方与现代生物学标志物相结合以进一步探究中医药治疗DCD的潜在作用机制。研究表明,归脾汤(白术、茯神、黄芪、龙眼肉、酸枣仁、人参、木香、甘草、当归、远志)可发挥补脾化痰宁心之功,调节糖脂代谢功能,改善胰岛素抵抗,对DM模型大鼠海马区神经元发挥保护作用^[42]。而通过沉默MALAT1下DM模型大鼠可以协同归脾汤进一步降低血糖水平和提高胰岛素敏感指数,调控PKB/GSK-3 β 信号通路,显著下调淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)和GSK-3 β 靶向蛋白表达量,促进PKB的表达水平,在改善认知功能障碍方面发挥更加积极的作用。此外,另一项研究也证明,归脾汤协同沉默lncRNA MALAT1可进一步下调白细胞介素6(interleukin-6, IL-6),上调NF- κ B抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)和PI3K表达水平,更为显著抑制DCD模型大鼠海马组织中NF- κ B/PI3K通路激活,一定程度减轻机体炎症反应^[43]。中医学认为,DCD病位于脑,涉及脾、肾等多脏腑。肾主藏精,脑髓由肾精化生,主宰精神意识与感觉活动,治则应以治肾为主,气血阴阳共调,补肾健脑益智。一项实验研究表明,与DM组相比,补肾益气方(熟地黄、黄芪、川芎、黄精、枸杞、苍术、葛根、淫羊藿、黄连)能够显著上调DM模型小鼠海马区以及高糖环境下HT22细胞Bcl-2表达水平,抑制Bax、Caspase3蛋白表达。此外,基因测序结果表明,长期高糖环境下lncRNA和mRNA的表达与正常组相较存在显著差异。lncRNA gi/755494846/ref/XR387234.2/和lncRNA gi/755552777/ref/XR875577.1/在DM模型下呈现低表达,且与中药浓度存在线性变化关系;其作用机制可能是通过NF- κ B信号通路影响下游因子Bax、Bcl-2和Caspase3表达含量,一定程度起到神经保护作用^[44]。

虽然目前中医药在DM及其并发症领域的研究非常广泛,但是中药通过靶向干预lncRNA的相关研究仍较为缺乏。通过捕获不同病理、生理途径的lncRNA与中药多组分、多效用、多靶点的整体调节理念相结合,由此实现中药复方防治疾病研究将从单参数模式向多参数模式转变,对筛选中药复方防治DCD的靶点,解决药理、药效学研究不够深入导致的中药复方治疗疾病相关机制不够

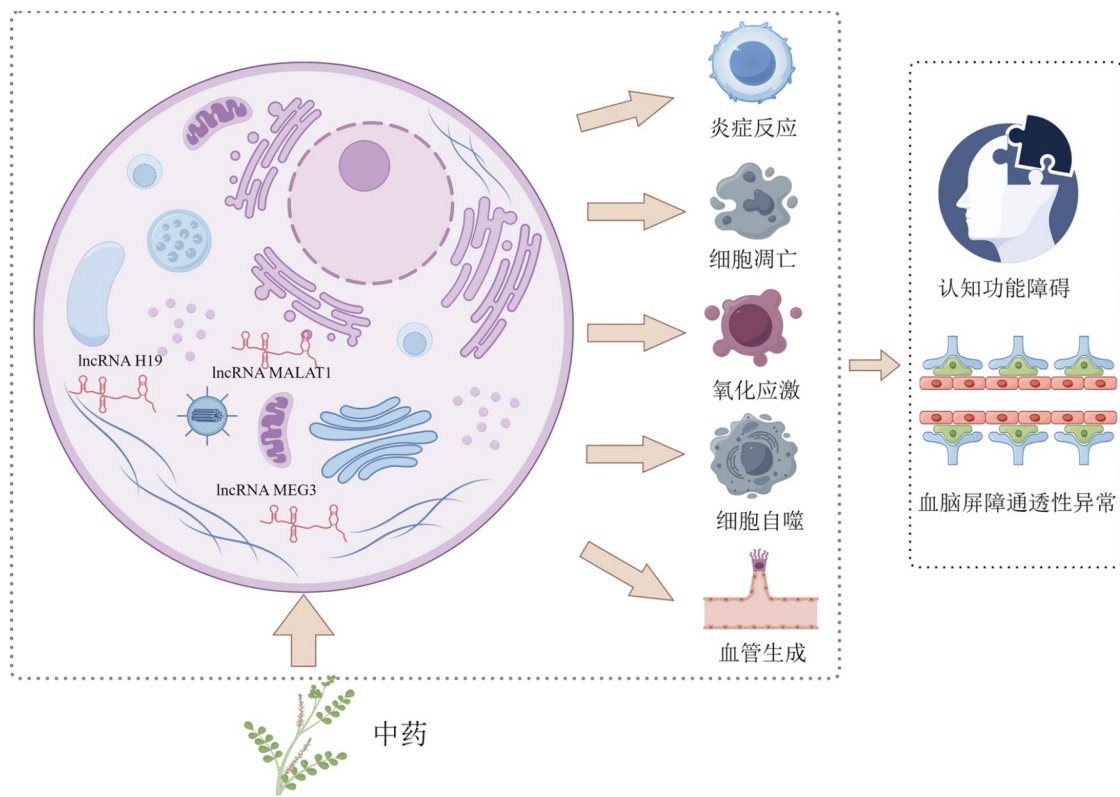


图1 lncRNA在DCD中发挥多种潜在机制及中药的干预作用示意图

明确的不足具有重要意义(图1)。

4 总结与展望

目前, 关于lncRNA对疾病的具体作用机制的研究处于迅速发展阶段, 为后续临床诊断、评估、治疗提供全新个性化的可能, 但依旧存在些许不足。第一, 尽管有研究报道lncRNA在DCD中的表达改变, 但更集中于基础实验, 对其表达谱进行全面分析和功能探索有待进一步挖掘。第二, 依旧缺乏临床环境下对DCD患者血液样本中lncRNA表达水平改变的相关检测及临床实验验证。第三, 目前研究只能单向体现lncRNA在DM模型中的变化, 暂时无从精确地体现lncRNA在DCD病程进展中完整峰值动态变化过程。第四, 中医药通过lncRNA介导干预DCD的研究还在起步阶段, 缺乏药物蛋白、临床对照层面和毒理学等更深层次的数据支持。总之, lncRNA已被公认为DCD中起到至关重要的作用, 未来的研究可聚焦于构建lncRNA介导的信号网络与中药活性成分之间的相互作用模型, 以期DM及其并发症提供更为精准有效的治疗策略。

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119
- [2] He S, Liang Q, Zhu J, et al. Research landscape and emerging trends of diabetes-associated cognitive dysfunction: a bibliometric analysis. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1214301
- [3] Zheng Y, Ma Q, Qi X, et al. Prevalence and incidence of mild cognitive impairment in adults with diabetes in the United States. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 205: 110976
- [4] He W, Chang F, Wang T, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in type 2 diabetes mellitus patients and its association with cognitive impairment: a meta-analysis. *PLoS One*, 2024, 19(4): e0297785
- [5] Chun MY, Chae W, Seo SW, et al. Effects of risk factors on the development and mortality of early- and late-onset dementia: An 11-year longitudinal nationwide population-based cohort study in South Korea. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 92-103
- [6] Dao L, Choi S, Freeby M. Type 2 diabetes mellitus and cognitive function: understanding the connections. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity*, 2023, 30(1): 7-13

- [7] Du M, Jiang T, He S, et al. Sigma-1 receptor as a protective factor for diabetes-associated cognitive dysfunction via regulating astrocytic endoplasmic reticulum-mitochondrion contact and endoplasmic reticulum stress. *Cells*, 2023, 12(1): 197
- [8] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): e202009045
- [9] Ma N, Tie C, Yu B, et al. Identifying lncRNA-miRNA-mRNA networks to investigate Alzheimer's disease pathogenesis and therapy strategy. *Aging*, 2020, 12(3): 2897-2920
- [10] Yu P, Guo J, Li J, et al. lncRNA-H19 in fibroblasts promotes wound healing in diabetes. *Diabetes*, 2022, 71(7): 1562-1578
- [11] Li Y, Fan H, Ni M, et al. Targeting lncRNA NEAT1 hampers alzheimer's disease progression. *Neuroscience*, 2023, 529: 88-98
- [12] Sánchez-Marín D, Silva-Cázares MB, Porras-Reyes FI, et al. Breaking paradigms: long non-coding RNAs forming gene fusions with potential implications in cancer. *Genes Dis*, 2024, 11(3): 101136
- [13] Hu Q, Li Y, Li D, et al. Amino acid metabolism regulated by lncRNAs: the propellant behind cancer metabolic reprogramming. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 87
- [14] Yoon G, Cho KA, Song J, et al. Transcriptomic analysis of high fat diet fed mouse brain cortex. *Front Genet*, 2019, 10: 83
- [15] Li S, Wu J, Xing X, et al. Focal ischemic stroke modifies microglia-derived exosomal miRNAs: potential role of mir-212-5p in neuronal protection and functional recovery. *Biol Res*, 2023, 56(1): 52
- [16] 许倩倩. 2型糖尿病认知功能障碍小鼠海马组织 lncRNAs表达谱分析[D]. 广西: 广西医科大学, 2019
- [17] Ci L, Liu D, Yang J, et al. Expression of long non-coding RNA and mRNA in the hippocampus of mice with type 2 diabetes. *Mol Med Report*, 2018, 18(6): 4960-4968
- [18] Li Q, Zhao Y, Guo H, et al. Impaired lipophagy induced-microglial lipid droplets accumulation contributes to the buildup of TREM1 in diabetes-associated cognitive impairment. *Autophagy*, 2023, 10(19): 1-18
- [19] Peng W, Xu B, Ge X, et al. Vof16-miR-205-Gnb3 axis regulates hippocampal neuron functions in cognitively impaired diabetic rats. *Ann Transl Med*, 2021, 9(12): 965
- [20] Du P, Wang J, Han Y, et al. Blocking the lncRNA MALAT1/miR-224-5p/NLRP3 axis inhibits the hippocampal inflammatory response in T2DM with OSA. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 97
- [21] 石峻力, 王旭, 赵云, 等. 糖脂清方对高糖诱导HT22细胞损伤的保护作用. *中医药信息*, 2022, 39(3): 7-15
- [22] Wang L, Cao J, Xu Q, et al. 2-dodecyl-6-methoxycyclohexa-2,5-diene-1,4-dione ameliorates diabetic cognitive impairment through inhibiting Hif3 α and apoptosis. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 708141
- [23] Hao L, Li Q, Zhao X, et al. A long noncoding RNA LOC103690121 promotes hippocampus neuronal apoptosis in streptozotocin-induced type 1 diabetes. *Neurosci Lett*, 2019, 703: 11-18
- [24] Zhou W, Wang Z, Tao Y, et al. lncRNA-MEG3 attenuates hyperglycemia-induced damage by enhancing mitochondrial translocation of HSP90A in the primary hippocampal neurons. *Exp Cell Res*, 2022, 419(2): 113320
- [25] 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. *Oncotarget*, 2017, 8(39): 64827-64839
- [26] Fleming A, Bourdenx M, Fujimaki M, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration. *Neuron*, 2022, 110(6): 935-966
- [27] Sorice M. Crosstalk of autophagy and apoptosis. *Cells*, 2022, 11(9): 1479
- [28] Li Z, Hao S, Yin H, et al. Autophagy ameliorates cognitive impairment through activation of PVT1 and apoptosis in diabetes mice. *Behav Brain Res*, 2016, 305: 265-277
- [29] Zhao Y, Yu J, Ping F, et al. Insulin and liraglutide attenuate brain pathology in diabetic mice by enhancing the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Exp Ther Med*, 2022, 24(1): 439
- [30] Kim YJ, Mun BR, Choi KY, et al. Oral administration of probiotic bacteria alleviates tau phosphorylation, A β accumulation, microglia activation, and memory loss in 5xFAD mice. *Brain Sci*, 2024, 14(3): 208
- [31] Fang X, Miao R, Wei J, et al. Advances in multi-omics study of biomarkers of glycolipid metabolism disorder. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 5935-5951
- [32] Kacso TP, Zahu R, Tirpe A, et al. Reactive oxygen species and long non-coding RNAs, an Unexpected crossroad in cancer cells. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10133
- [33] Wang Z, Xia P, Hu J, et al. lncRNA MEG3 alleviates diabetic cognitive impairments by reducing mitochondrial-derived apoptosis through promotion of FUNDC1-Related mitophagy via Rac1-ROS axis. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(13): 2280-2307
- [34] Zhao Y, Gan L, Ren L, et al. Factors influencing the blood-brain barrier permeability. *Brain Res*, 2022, 1788: 147937
- [35] Mu ZH, Zhao ZM, Yang SS, et al. Gastrodin ameliorates cognitive dysfunction in diabetes by inhibiting PAK2 phosphorylation. *Aging*, 2023, 15(16): 8298-8314

- [36] Yin Q, Ma J, Han X, et al. Spatiotemporal variations of vascular endothelial growth factor in the brain of diabetic cognitive impairment. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105234
- [37] Nuthikattu S, Milenkovic D, Norman JE, et al. Single nuclei transcriptomics in diabetic mice reveals altered brain hippocampal endothelial cell function, permeability, and behavior. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(2): 166970
- [38] Jiang L, Yuan N, Zhao N, et al. Advanced glycation end products induce A β 1-42 deposition and cognitive decline through H19/miR-15b/BACE1 axis in diabetic encephalopathy. *Brain Res Bull*, 2022, 188: 187-196
- [39] Xie W, Wu D, Ren Y, et al. OIP5-AS1 attenuates microangiopathy in diabetic mouse by regulating miR-200b/ACE2. *World Neurosurg*, 2020, 139: e52-e60
- [40] Wang M, Xie K, Zhao S, et al. Aerobic exercise improves cognitive impairment in mice with type 2 diabetes by regulating the MALAT1/miR-382-3p/BDNF signaling pathway in serum-exosomes. *Mol Med*, 2023, 29(1): 130
- [41] 李红典, 郭翔宇, 刘冰, 等. 糖尿病合并认知功能障碍中医药研究现状与进展. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(10): 115-120
- [42] 冯晓帆, 王艳杰, 刘羽茜, 等. 在补脾益气法调节PKB/GSK-3 β 信号通路缓解糖尿病脑病中沉默lncRNA MALAT1的研究. *时珍国医国药*, 2022, 33(7): 1597-1601
- [43] 冯晓帆, 王艳杰, 刘羽茜, 等. 沉默lncRNA MALAT1对补脾益气法调节DE大鼠海马中I- κ B、IL-6和PI3K表达的影响. *中华中医药学刊*, 2022, 40(10): 151-155
- [44] 慈莉娅. 益气补肾中药对2型糖尿病小鼠海马体基因表达的调控及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2019